5-AMINOTHIOCHROMONE UND IHRE S,S-DIOXIDE: CYCLISIERUNGS- UND RINGTRANSFORMATIONSREAKTIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHS PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
BETTINA SALZER
AUS BERLIN
BERLIN ~~1984~~
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0091

5-AMINOTHIOCHROMONE UND IHRE S,S-DIOXIDE: CYCLISIERUNGS- UND RINGTRANSFORMATIONSREAKTIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHS PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

BETTINA SALZER

AUS BERLIN

BERLIN 1984

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. J. Dusemund

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Februar 1985

Für meine Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Privatdozenten Dr. Jürgen Dusemund

am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Für die großzügige Unterstützung und ständige Gesprächsbereitschaft danke ich Herrn Dr. Dusemund besonders herzlich.

Abkürzungen

bs	breites Singulett
3-CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
d (NMR)	Dublett
d	Tag
dc/DC	dünnschichtchromatographisch/Dünnschichtchromatographie
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMSO	Dimethylsulfoxid
$Eu(fod)_3$	Tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandionato)-europium(III)
FM	Fließmittel
h	Stunde(n)
HPLC	High pressure liquid chromatography
i.Vak.	im Vakuum
m	Multiplett
min	Minute(n)
ms	massenspektroskopisch
PPA	Polyphosphorsäure
% d. Th.	Prozent der Theorie
q	Quartett
s	Singulett
sc/SC	säulenchromatographiert/säulenchromatographisch/Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
sh	Schulter
t	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
Tr.	Tropfen
Wo.	Woche
Zers.	Zersetzung

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1 Einleitung 1

2 Problemstellung 8

3 Darstellung und Eigenschaften von Thiopyrano[4,3,2-de]-chinazolinen 9

3.1 Darstellung der 5-Aminothiochromone **26**,**31** und **35** 9

3.2 Darstellung des 5-Aminothiochromanons **38** 14

3.3 Cyclisierungsreaktionen zu den Thiopyrano[4,3,2-de]-chinazolinen **39** und **42** 16

3.4 Oxidation der Thiopyrano[4,3,2-de]chinazoline **39** 26

3.5 Photoreaktion des Thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin-1,1,6-trioxides **45a** 32

3.6 Darstellung des Thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin-5(6*H*)-ons **50b** 33

3.7 Reaktion des Thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin-1,1-dioxides **44a** mit Formamid/Ameisensäure 35

4 Ringöffnungsreaktionen von anellierten Thiopyran-S,S-dioxiden 39

4.1 Reaktion des 5-Amino-thiochromon-1,1-dioxides **31a** mit Formamid/Ameisensäure 39

4.2 Reaktion der 5-Amino-thiochromon-1,1-dioxide **31a**,**b** mit Ammoniak 41

4.3 Reaktion der 5-Amino-thiochromon-1,1-dioxide **31a**,**b** mit Natriummethanolat 43

4.4 Reaktion des 5-Methylamino-thiochromon-1,1-dioxides **35** mit Natriummethanolat 47

4.5 Reaktion des 5,8-Dichlor-thiochromon-1,1-dioxides **58** mit Natriummethanolat 48

4.6 Reaktion des Thiopyrano[4,3,2-de]chinazolin-1,1-dioxides **44a** mit Natriummethanolat 50

4.7 S- und O-Methylierung von Sulfinsäuren 52

4.7.1 Reaktion des Sulfinats von **55a** mit Methyliodid 53

4.7.2 Reaktion des Sulfinats von **56** mit Methyliodid 56

4.7.3 UV-spektroskopische Untersuchungen der Sulfone **62-65** und der Sulfinsäure **55a** 58
4.7.4 Reaktion der Sulfinsäure **55a** mit Diazomethan 6o
4.8 Reaktionen des 5-Amino-thiochromon-1,1-dioxides **31a** mit Ethylendiamin, Guanidin, Hydrazin, Hydroxylamin und Sulfamid 62
4.9 Versuche zur Darstellung eines 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxides **74b** 64

5 Synthese und Eigenschaften von Thiopyrano[4,3,2-ef][1,4]-benzodiazepinen 66
5.1 Darstellung der acetylierten Thiochromone **80**, **81**, und **83 - 85** 67
5.2 Darstellung von Thiopyrano[4,3,2-ef][1,4]benzo-diazepinen **86** 68
5.3 Methylierungsprodukte von **86** 70
5.4 Zur Oxidation von den Thiopyranobenzodiazepinen **86b** und **87b** 72

6 Zusammenfassung 75

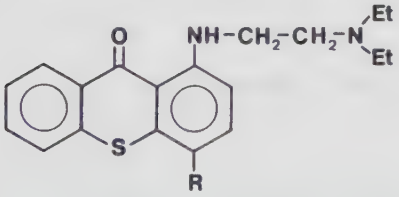
7 Experimenteller Teil 78

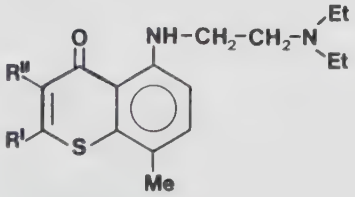
8 Literaturverzeichnis 128

Lebenslauf

1 EINLEITUNG

1.1 Thioxanthone **1**, die in 1-Stellung eine Ethylendiamin-Seitenkette tragen wie >Lucanthon< und >Hycanthon<, sind Arzneistoffe, die zur Behandlung der Bilharziose Bedeutung erlangten[1]. Diese benzanellierten Thiochromone dienten BOSSERT et al.[2] als Leitsubstanz zur Darstellung basischer Thiochromone. Verbindungen des Typs **2** zeigten im Test an Mäusen gute schistomizide Wirkung, wurden jedoch aufgrund unerwünschter Wirkungen nicht in die Therapie eingeführt.



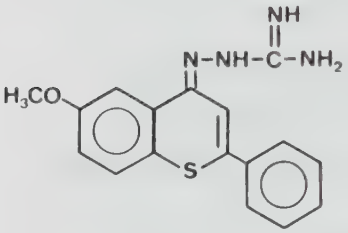


1	R	INN
a	Me	Lucanthon
b	CH_2OH	Hycanthon

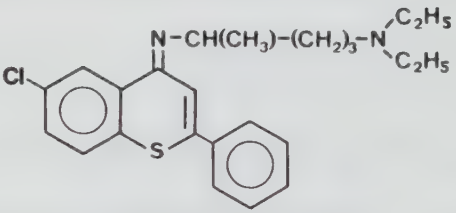
2

Auf der Suche nach neuen Arzneimitteln wurde das Thiochromon-Molekül vielfach variiert[3]. Besonders interessant erscheint mir die Substitution der Carbonyl-Gruppe durch basische Seitenketten. Durch Umsetzung mit Aminoguanidin gelangt man zu dem Guanylhydrazon **3**, das gegen Malaria[4] wirksam sein soll. Gleiche Eigenschaften werden für die Imino-Verbindung **4** beschrieben[5].

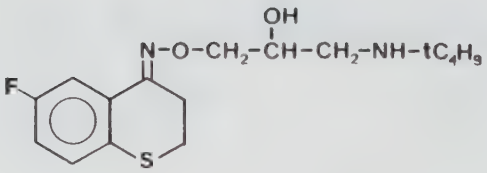
Thiochromanon-oximether **5** mit einem Aminopropanol-Rest zeigen die für β-Blocker charakteristischen Wirkungen[6].



3

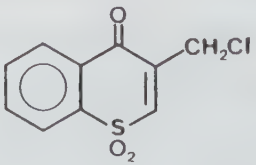


4



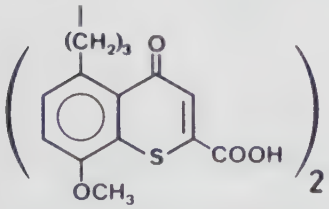
5

Durch Oxidation und Chlormethylierung des Thiochromons ist Verbindung **6** zugänglich, die als Alkylans eine gute tumorhemmende Wirkung zeigen soll[7].

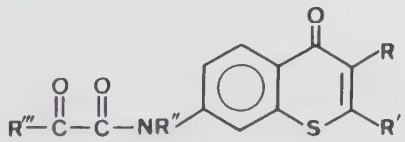


6

Thiochromon-2-carbonsäuren[8], bei denen die aromatischen Ringe über Alkylen- (**7**) oder Alkylendioxi-Gruppen verknüpft sind, sollen antiallergische Wirkungen aufweisen.
Thiochromone mit einer Amid-Funtion (**8**) inhibieren bereits in einer Dosierung von 1 mg / kg bei Ratten allergische und bronchokonstriktorische Reaktionen[9].

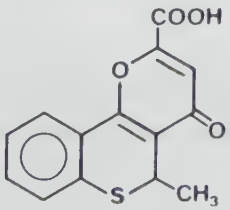


7

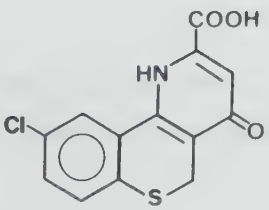


8

1.2 In den letzten Jahren wurden Benzothiopyrane hergestellt, die zusätzlich mit einem Heterocyclus verknüpft sind. Bevorzugte Anellierungsstelle ist die 3,4- bzw. 4,5-Position des Benzothiopyran-Ringes. Salze der Benzothiopyrano[4,3-b]pyran- und -pyridin-carbonsäure **9** bzw. **10** sollen im passiven cutanen Anaphylaxie-Test (PCA-Test) eine der Cromoglicinsäure vergleichbare Wirkung zeigen, sind bei oraler Applikation aber unwirksam[10].

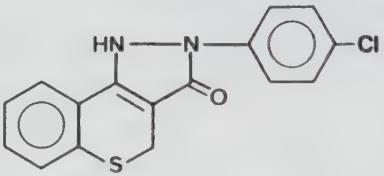


9



10

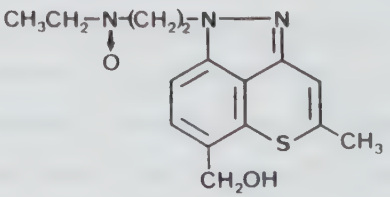
Interesse verdient das Pyrazolon **11**[11], das immunsuppressiv wirkt. CP-17,193 soll im Vergleich zum Cyclophosphamid bei niedriger Dosierung bevorzugt die humorale Immunantwort unterdrücken, doch wird für diese Substanz ein anderer Wirkungsmechanismus diskutiert[12].



CP-17,193

11

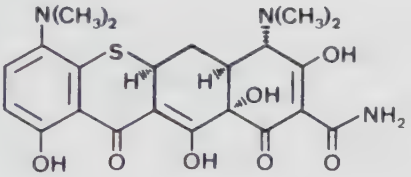
Eine Verknüpfung der 4- und der 5-Position im Benzothiopyran mit Hydrazin-Gruppen führt zu 1*H*-Thiopyrano[4,3,2 —cd]indazolen. Das N-Oxid **12** soll schistomizid wirksam sein[13].



12

Ein Austausch einer Methylen-Gruppe in 6-Stellung des Tetracyclins gegen Schwefel führt zu einem anellierten Thiochro-

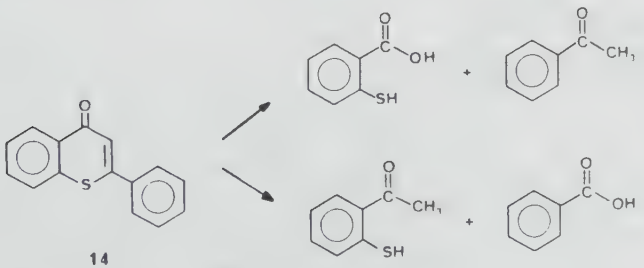
mon **13**. Dieses Bioisostere soll eine höhere antibakterielle Aktivität aufweisen[14].



13

1.3 Naturstoffe mit Chromon-Struktur (z.B. Khellin, Rutin, Silybin) fanden vielseitiges chemisches Interesse. Synthesen und Reaktionsverhalten von Chromonen wurden ausgiebig untersucht[15], besonders Ringöffnungsreaktionen standen im Vordergrund[15,16]. Im Gegensatz dazu wurden Ringöffnungsreaktionen bei Thiochromonen wenig untersucht.

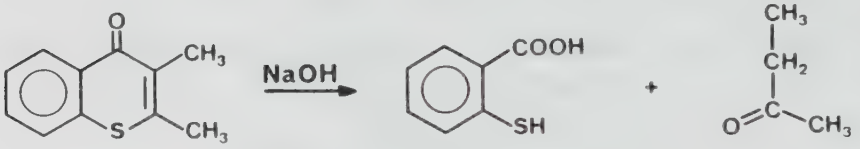
RUHEMANN[17] setzte das Thioflavon **14** mit Natriumalkoholat um und isolierte 2-Mercaptobenzoesäure, Acetophenon, 2-Mercaptoacetophenon und Benzoesäure.



14

Formelschema 1

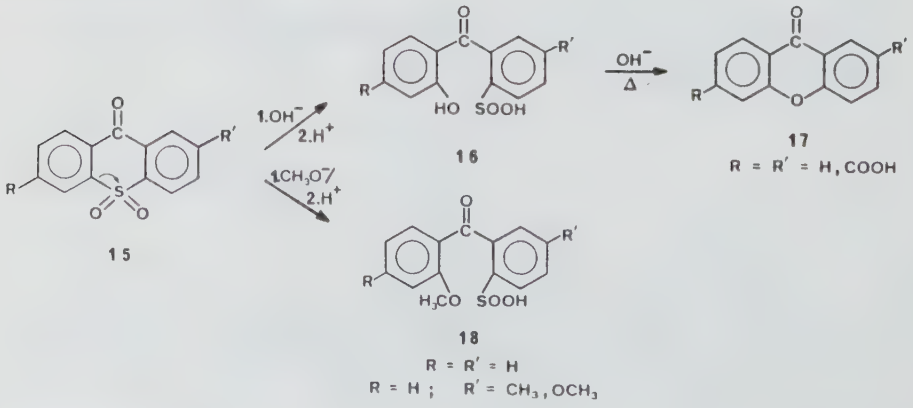
SIMONIS und ELIAS[18] erhielten aus 2,3-Dimethylthiochromon mit Natronlauge 2-Mercaptobenzoesäure und 2-Butanon.



Formelschema 2

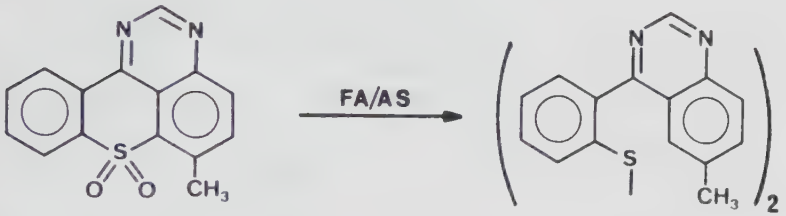
Im Gegensatz dazu wurden bei entsprechenden S,S-Dioxiden Ringöffnungsreaktionen bisher nicht beschrieben.

1.4 BENNET et al.[19] haben Thioxanthone vom Typ **15** durch Behandeln mit Alkali über isolierbare Hydroxybenzophenonsulfinsäuren **16** in Xanthone 17 umgewandelt. Durch Umsetzung in Methanol mit Natriummethanolat[20] entstehen Methoxybenzophenonsulfinsäuren **18**:



Formelschema 3

Eine überraschende Spaltung einer Aryl-C-S-Bindung unter Bildung eines Disulfides **20** wurde beim Erhitzen des Tetracyclus **19** in Formamid/Ameisensäure beobachtet[21].

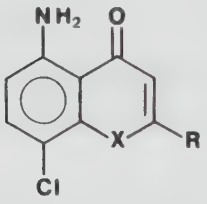


19 **20**

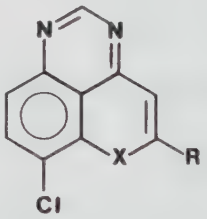
Formelschema 4

2 PROBLEMSTELLUNG

Ausgehend von Aminothiochromonen **26** plante ich die Synthese von Thiopyrano[4,3,2-de]chinazolinen **39**, die aufgrund ihrer planaren Struktur als intercalierende Substanzen von pharmakologischem Interesse sein könnten[22].



	X
26	**S**
31	**SO_2**

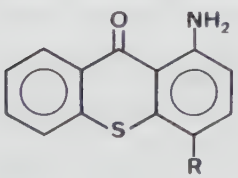


	X
39	**S**
44	**SO_2**

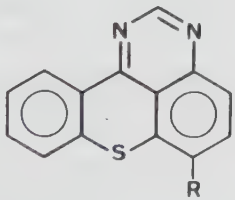
Weiterhin sollte das Reaktionsvermögen von Verbindungen des Typs **31** und **44** gegenüber Formamid/Ameisensäure sowie nukleophilen Reagenzien untersucht werden.

3 DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLINEN

Aminoketone lassen sich mit Formamid/Ameisensäure zu Chinazolinen kondensieren[23]. So gelingt es, auch aus 1-Amino-thioxanthonen **21** mit Formamid oder Formamidinium-Salzen Benzothiopyrano[4,3,2-de]chinazoline **22** darzustellen[24]. In Analogie könnten aus 5-Aminothiochromonen und deren S,S-Dioxiden Chinazoline entstehen.



21



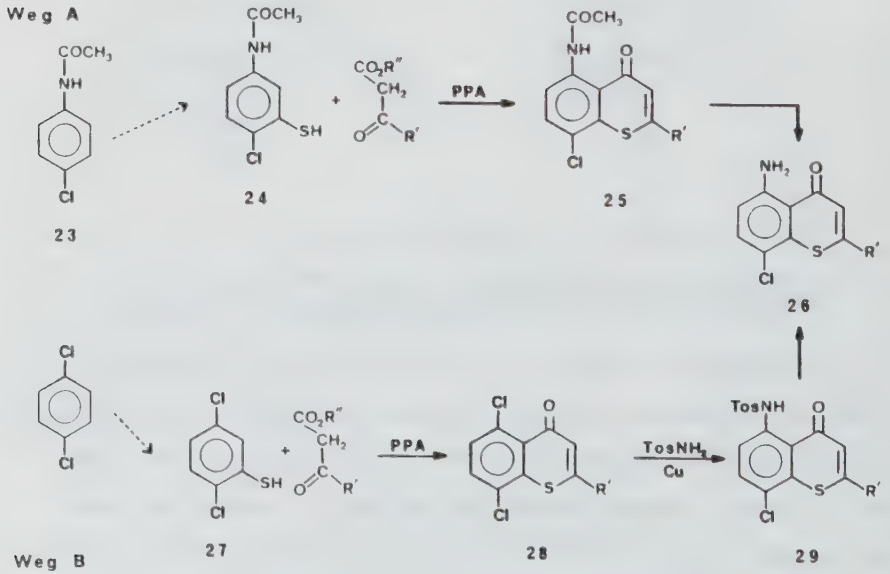
22

3.1 DARSTELLUNG DER 5-AMINOTHIOCHROMONE 26, 31 und 35

3.1.1 BOSSERT[25] gelang durch Verwendung von Polyphosphorsäure (PPA) als Kondensationsmittel die direkte Synthese von Thiochromonen in hohen Ausbeuten. In PPA cyclisiert das Mercaptoacetanilid **24** mit β-Ketocarbonsäureestern zu Acetamidothiochromonen **25a,b**, die sich anschließend zu den Aminothiochromonen **26a,b**[25] hydrolysieren lassen (*Formelschema 5*, Weg A).

Die Darstellung der Verbindung **24**[25] ist ausgehend vom Chlor-

acetanilid **23**, das sulfoniert[26], acetyliert, chloriert[27] und anschließend reduziert[28] wird, in z.T. nur schlechter Ausbeute möglich. Diese Schwierigkeit sollte sich nach Weg **B** umgehen lassen. Nach BOSSERT stellte ich aus dem Dichlorthiophenol **27**[29] mit Acetessigester das 2-Methyl-Derivat **28a**[25] und in analoger Weise aus **27** mit Benzoylessigester **28b** dar.
Die Ausbeute an **28a** betrug jedoch nur 20 % anstelle von 80 % d. Th. wie sie nach der Literaturangabe zu erwarten war. Bei Variation der Reaktionsbedingungen (Zeit, Temperatur, Verhältnis der Reaktanden) hatte nur die Verlängerung der Reaktionszeit einen günstigen Einfluß und führte zur Ausbeutesteigerung auf 40%.

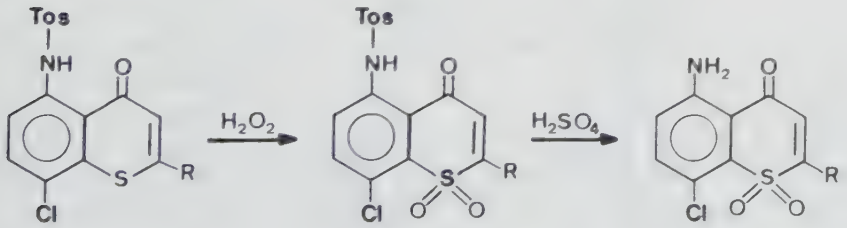


25,26,28,29	a	b
R'	Me	Ph

Formelschema 5

Die 5,8-Dichlorthiochromone **28a,b** kann man als phenyloge Säurechloride auffassen. Nur das in Nachbarschaft zur Carbonyl-Gruppe befindliche Chloratom ist für einen nukleophilen Angriff genügend aktiviert. Durch Umsetzung von **28a** und **b** mit p-Toluolsulfonamid nach ULLMANN und GLENCK[30] konnte ich die 5-Tosylamido-thiochromone **29a,b** darstellen, die nach schwefelsaurer Hydrolyse in guter Ausbeute die 5-Aminothiochromone **26a,b**[25] lieferten.

3.1.2. Überraschenderweise sind die Sulfone **31a** und **b** nicht beschrieben. Eine direkte Oxidation von **26a,b** in Eisessig mit H_2O_2 zu den Sulfonen **31a,b** ist nicht sinnvoll, da die Amino-Gruppe ungeschützt vorliegt. Die 5-Tosylamido-thiochromone **29a,b** ließen sich entweder in Chloroform mit 3-Chlorperbenzoesäure oder in Eisessig mit H_2O_2 ohne Schwierigkeiten zu **30a,b** oxidieren. Deren Detosylierung zu **31a** bzw. **b** gelang bereits bei Raumtemp. in konzentrierter Schwefelsäure.



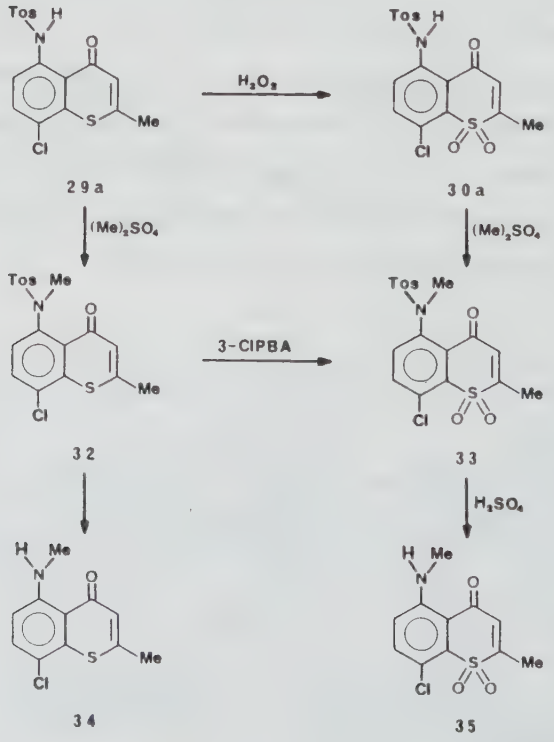
29 **30** **31**

29-31	a	b
R	Me	Ph

Formelschema 6

Die Struktur der orangen Sulfone steht mit den spektralen Daten im Einklang. In den IR-Spektren von **31a** und **b** treten zwei intensive NH-Banden bei 3310 und 3440 cm^{-1} auf. Die SO_2-Schwingungen werden erwartungsgemäß als starke Absorptionen bei 1300 und 1150 cm^{-1} registriert.

3.1.3 Zur Darstellung der N-Methylamino-Verbindung **35** bieten sich ausgehend von **29a** zwei Wege an: **29a** wird zunächst methyliert und dann oxidiert oder umgekehrt. Anschließend wird hydrolysiert.



Formelschema 7

Die Methylierung der Tosyl-Verbindung **29a** zu **32** bereitet keine Schwierigkeiten. Bei Verwendung von Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel entstand **32** in über 90proz. Ausbeute. Dagegen erhielt ich aus **30a** unter gleichen Bedingungen zahlreiche Nebenprodukte und **33** nur in 10proz. Ausbeute.

Aus **32** ließ sich **33** durch Oxidation mit 3-Chlorperbenzoesäure in Chloroform in glatter Reaktion erhalten und daraus nach Behandeln mit Schwefelsäure **35**. Bei Verwendung von H_2O_2 als Oxidationsmittel und Eisessig als Lösungsmittel konkurrieren Sulfon-Bildung und Detosylierung zu **34**.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **35** zeigt zwei Dubletts bei 3.0 (N-CH_3, J = 5 Hz) und 2.38 ppm (2-CH_3, J = 1.5 Hz), deren Intensität

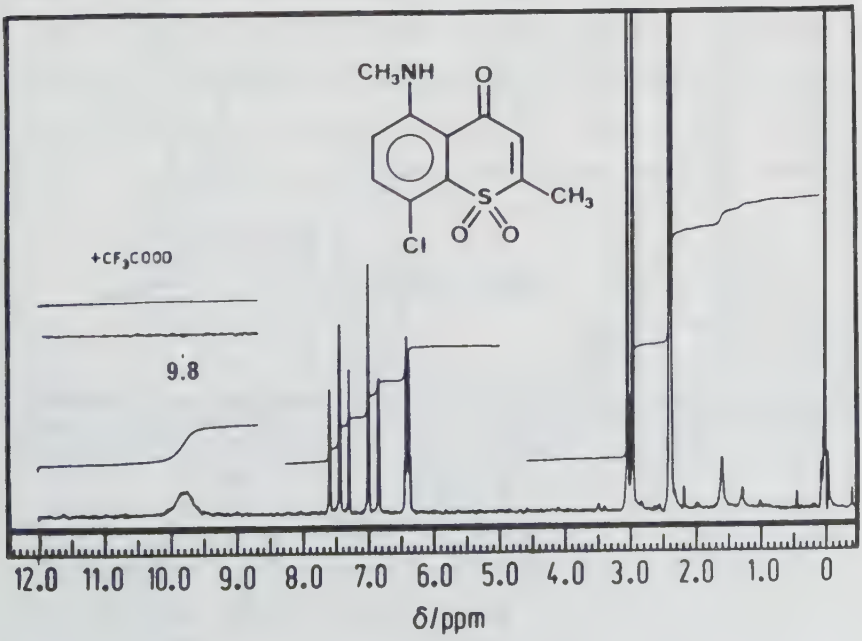
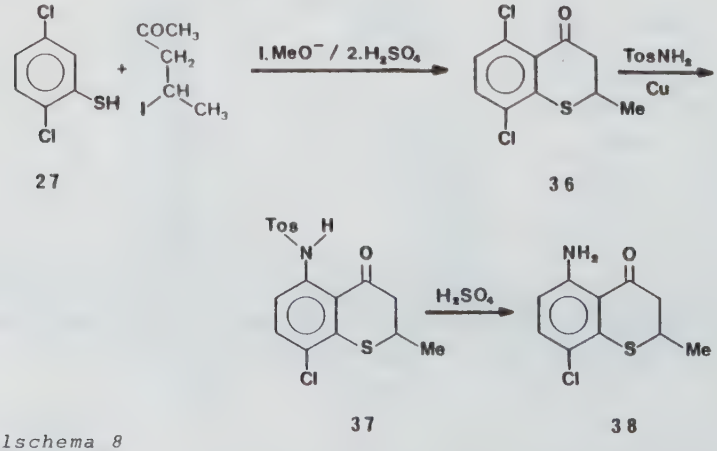


Abb 1: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **35** in $CDCl_3$

jeweils einer Methyl-Gruppe entspricht. Die Protonen der 2-Methyl-Gruppe koppeln mit dem Proton in 3-Stellung, das als Quartett bei 6.37 ppm erscheint. Das austauschbare Amin-Proton wird als Multiplett bei 9.75 ppm registriert. Die aromatischen Protonen weisen das typische AB-Muster auf: H-6 bei 6.91 und H-7 bei 7.49 ppm mit J = 10 Hz.

3.2 DARSTELLUNG DES 5-AMINOTHIOCHROMANONS **38**

Versuche, **38** aus **26a** durch Reduktion mit Zink/Essigsäure[31] bzw. DIBAH[32] bei - 60 °C direkt zu erhalten, mißlangen. Die Darstellung gelang ausgehend von Dichlorthiophenol **27** in einer 4-Stufenreaktion. **27**[29] und 3-Iodbuttersäuremethylester[33] wurden in Methanol in Gegenwart von Natriummethanolat zum Phenylthiobuttersäure-Derivat umgesetzt und das Rohprodukt in konzentrierter Schwefelsäure[34a] zu **36** cyclisiert. Der Halogen-Amin-Austausch (**36** → **38**) gelang über das Tosyl-Derivat **37**.



Formelschema 8

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **38** treten zwei Dubletts bei 7.14 und 6.32 ppm für die Protonen in 7- und 6-Stellung auf. Ein Multiplett bei 6.6 ppm, das nach H/D-Austausch fehlt, ist den Protonen der NH_2-Gruppe zuzuordnen. Außerdem treten Signale eines $ABMX_3$-Systems auf: das Methin-Proton als Multiplett bei 3.7 - 3.3 und die Methylen-Gruppe ebenfalls als Multiplett bei 3.1 - 2.5 ppm. Die Methyl-Gruppe wird als Dublett bei 1.46 ppm (J = 7 Hz) registriert.

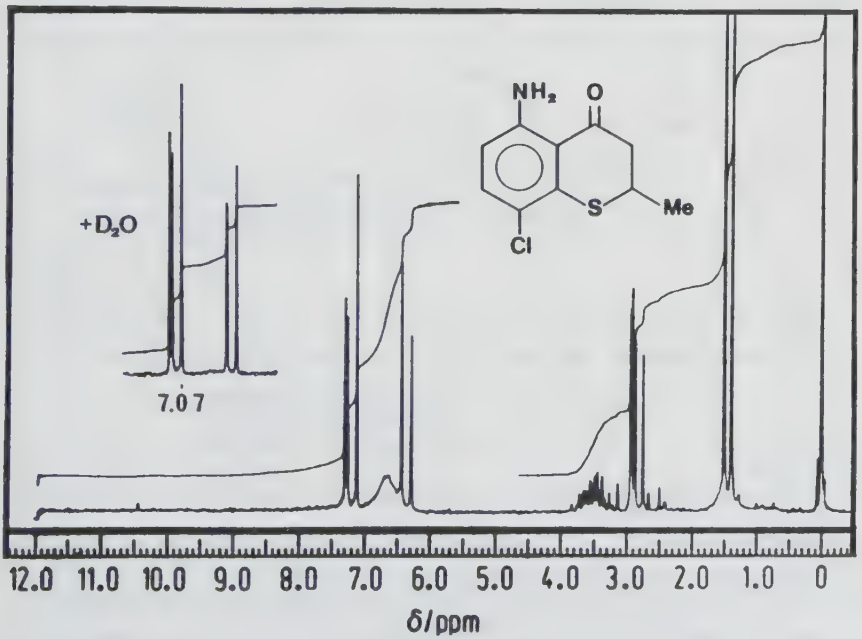
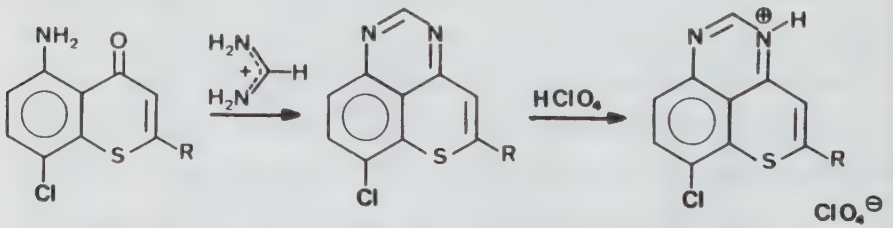


Abb. 2: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **38** in $CDCl_3$

3.3 CYCLISIERUNGSREAKTIONEN ZU DEN THIOPYRANO[4,3,2-de]-CHINAZOLINEN **39** UND **42**

3.3.1 Die Aminoketone **26a,b** ließen sich mit Formamidiniumacetat zu den Thiopyranochinazolinen **39a,b** verschmelzen. Die Chinazoline sind gut kristallisierende, gelbe Verbindungen, die, in Chloroform oder Methanol gelöst, grün fluoreszieren. Sie lösen sich leicht in Säuren, z.B. entstehen in Perchlorsäure orange gefärbte Perchlorate. Nach Alkalisieren werden die Basen unverändert zurückgewonnen.



26 **39** **40**

26,39,40	a	b
R	Me	Ph

Formelschema 9

Die spektralen Daten sind gut mit der Chinazolin-Struktur vereinbar. In den IR-Spektren von **39a,b** fallen insgesamt fünf scharfe Absorptionen (1610 - 1475 cm^{-1}) von starker bis mittlerer Intensität auf, die im Bereich der C=C-und C=N-Valenzschwingungen liegen. Die drei für Chinazoline als charakteristisch beschriebenen

Banden treten hier auf[35]. Auffallend sind die starken Banden bei 1610 und 1525 cm^{-1} (beim Phenyl-Derivat bei geringfügig kleinerer Wellenzahl), die in den Dihydro-Verbindungen **42a,b** und Sulfonen **44a,b** fehlen.

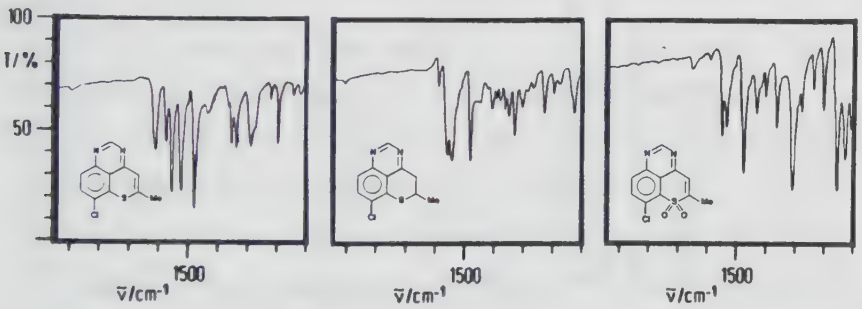


Abb. 3: IR-Spektren von **39a**, **42a** und **44a** in KBr (im Bereich von 1900 - 1100 cm^{-1})

Das Kernresonanz-Spektrum von **39a** in Deuterochloroform zeigt neben den Signalen eines AB-Systems für die aromatischen Protonen (7.65 und 7.55 ppm, J = 9 Hz) drei Signale bei 8.84 (H-5), 6.82 (H-3) und 2.37 ppm (CH_3).

Im 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum der Phenyl-Verbindung **39b** lassen sich nur zwei scharfe Signale bei 8.93 und 7.29 den Protonen in 5- und 3-Stellung zuordnen, die im Vergleich zu **39a** geringfügig paramagnetisch verschoben sind. Die aromatischen Protonen werden als Multiplett bei 7.9 - 7.4 ppm registriert. Um eine Auffächerung der Signale zu erreichen, wurde der Meßlösung $Eu(fod)_3$ als Verschiebungsreagenz in steigender Menge

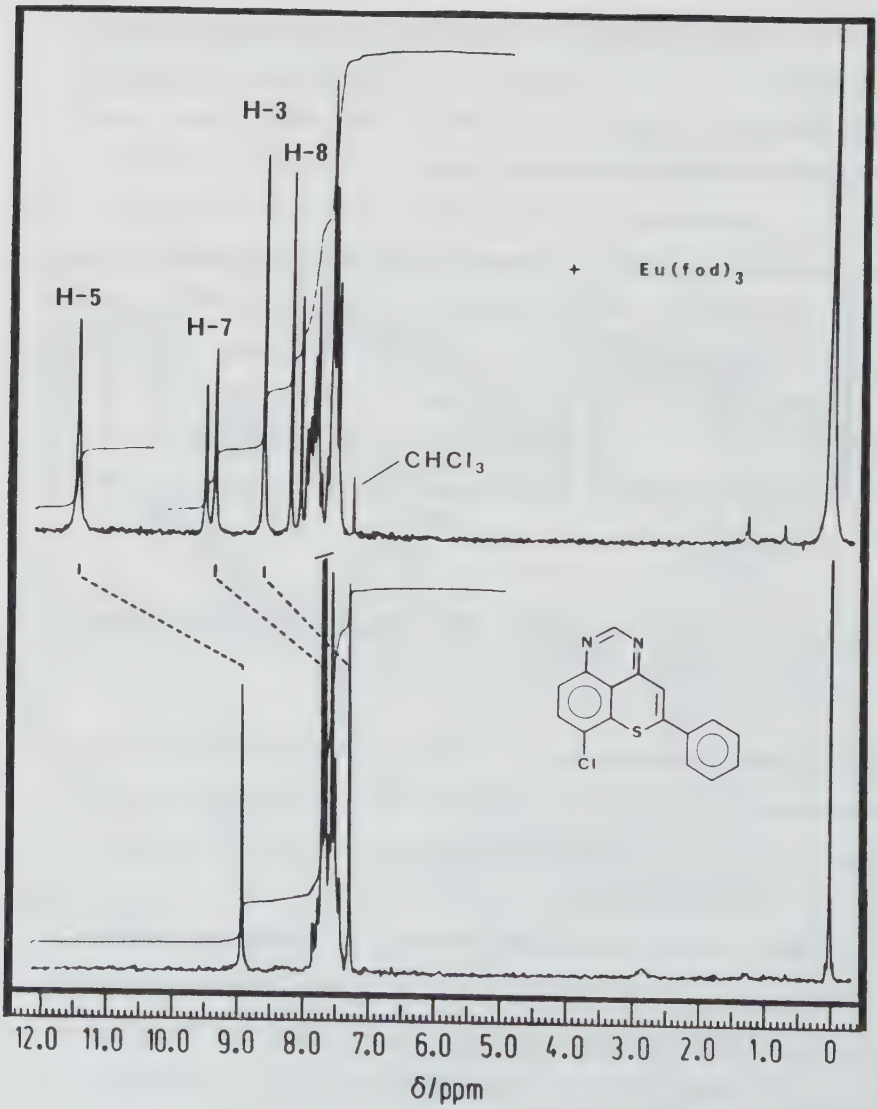
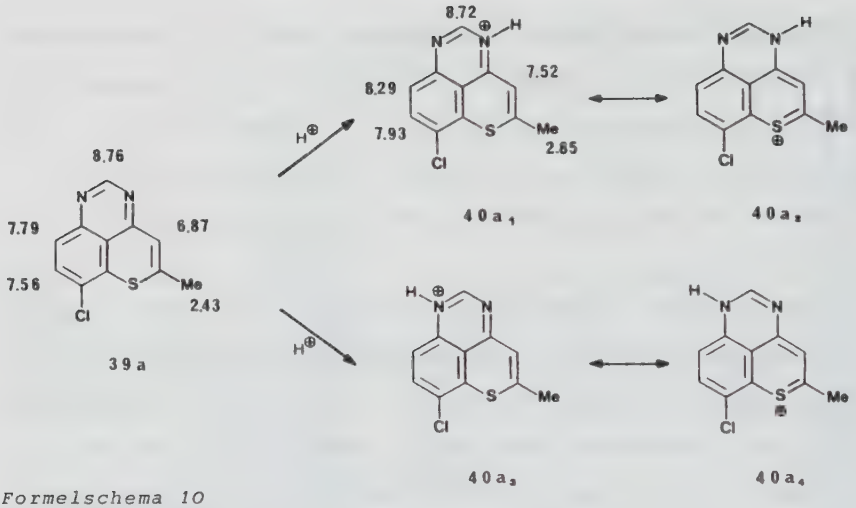


Abb. 4: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **39b** in $CDCl_3$ und nach Zusatz von $Eu(fod)_3$

hinzugefügt. Dieser Lanthaniden-Komplex vermag die Absorptionen nukleophiler Moleküle drastisch zu tieferem Feld zu verschieben[36]. Die Komplexbildung erfolgt an basischen Atomen des Moleküls, also entweder am N-4- oder N-6-Atom. Eine Zweitkomplexierung am freien Stickstoff- oder Schwefel-Atom ist erschwert[37].

Abbildung 4 zeigt das NMR-Spektrum von **39b**, ohne und mit dem Zusatz des Shift-Reagenzes. Nach der Komplexierung lassen sich getrennte Signale für die Protonen in 3-, 5-, 7- und 8-Stellung erkennen. Die Protonen des AB-Systems erscheinen bei 9.46 und 8.14 ppm (J = 9 Hz), die olefinischen Protonen bei 11.50 (H-5) und 8.64 ppm (H-3). Eine quantitative Auswertung wurde nicht vorgenommen, doch wird die größte relative Verschiebungsdifferenz für das Chinazolin-Proton gemessen. Weiterhin fällt auf, daß das Proton in 7-Position stärker entschirmt wird als das in 3-Position .

Im Kernresonanzspektrum von **39a** in D_2SO_4 werden alle Signale tieffeldverschoben, besonders drastisch das H-3 (7.93 ppm) sowie die Protonen der Methyl-Gruppe (3.25 ppm). Weniger beeinflußt ist das Chinazolin-Proton, das nur um 0.27 ppm verschoben wird. Ähnliche Befunde zeigt ein Vergleich der Spektren der Base **39a** und ihres Perchlorats in Nitromethan *(Formelschema 10)*. Die Protonen in 3-, 7- und 8-Position und die der Methyl-Gruppe werden alle bei höherer Frequenz (0.4 - 0.7 ppm) registriert. Die Grenzstrukturen **40a**$_1$ - **40a**$_4$ machen die stärkere Entschirmung der Protonen in 3- und 7-Stellung verständlich.



Formelschema 10

Das UV-Spektrum von **39a** in Methanol zeigt Banden bei 256, 300 und 392 nm. In Trifluoressigsäure ließ sich eine Salzbildung durch die bathochrome Verschiebung der langwelligen Maxima um ca. 50 nm nachweisen (*Abbildung 5*).

3.3.2 Die Verwendung von Formamid oder Formamid/Ameisensäure als Cyclisierungskomponenten führte zu keiner Ausbeuteverbesserung. Trotz längeren Erhitzens (2 h bei 175 °C) war in Formamid keine vollständige Umsetzung zu erreichen. Außerdem trat bei der Temperatur eine merkliche Verkohlung ein. In Formamid/Ameisensäure entstanden dunkelgefärbte Reaktionsgemische. Beim Erhitzen auf 150 °C bildeten sich vornehmlich die 5-Formamido-thiochromone **41a** bzw. **b**, die auch durch Formylierung der Ausgangsverbindungen **26a** und **b** mit Ameisensäure zugänglich sind. Wird die Temperatur des Ansatzes auf 180 - 190°C erhöht, sind die Formyl-Derivate dc nicht mehr nachzuweisen.

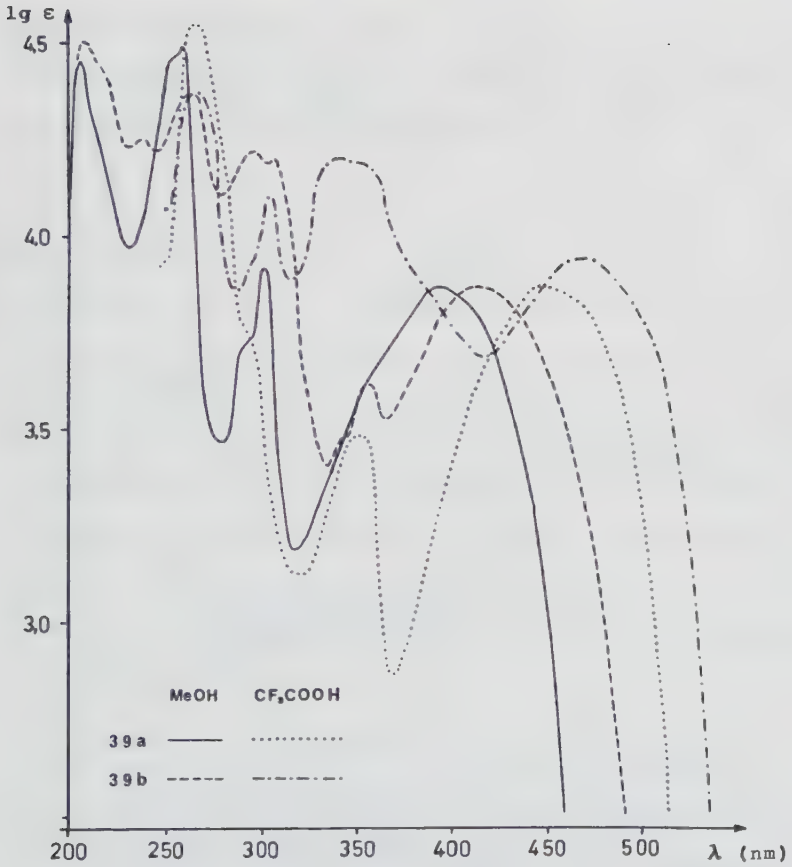
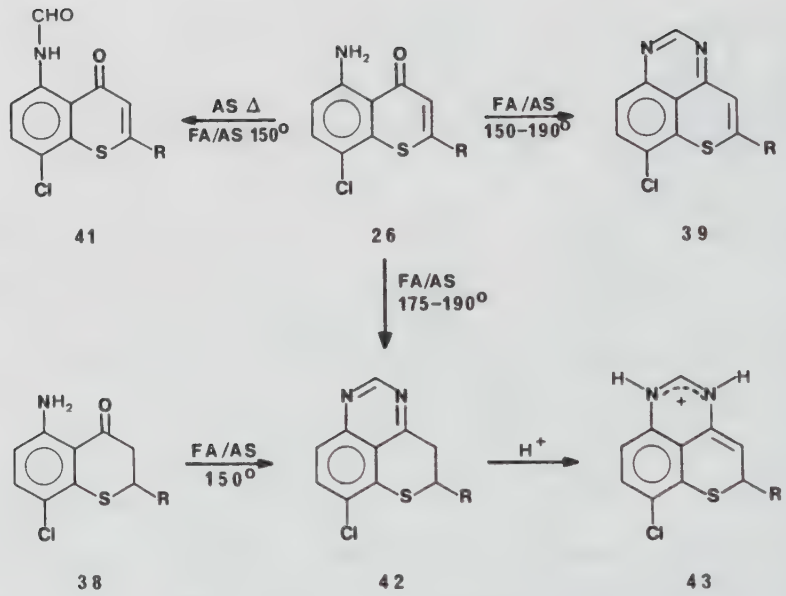


Abb. 5: UV-Spektren von **39a** und **b** in MeOH bzw. TFA

Dafür wurde meine Aufmerksamkeit auf eine neu auftretende Verbindung gerichtet, die auf der Kieselgelplatte bei 350 und 254 nm hellblau fluoresziert und sich beim Besprühen mit konzentrierter Schwefelsäure (nicht mit Salzsäure oder Trifluoressigsäure) violett färbt.



41 26 39

38 42 43

26,39,41-43	a	b
R	Me	Ph

Formelschema 11

Nach sc Auftrennung konnte ich in geringen Mengen die farblosen 2,3-Dihydrochinazoline **42a** bzw. **b** isolieren, die die auffällige Farbreaktion mit H_2SO_4 zeigen. Bekanntlich fungiert eine Mischung von Ameisensäure/Formamid bei höheren Temperaturen als Reduktionsmittel[38] und erklärt die Entstehung von **42a,b.** In einem Handversuch konnte ich dc die Bildung der Dihydro-Derivate **42** beim Erhitzen der Chinazoline **39** in Formamid/Ameisensäure nachweisen.

Versuche, die Dihydro-Verbindungen mit Hilfe komplexer Hydride[32] oder durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle in Ethanol direkt aus den Chinazolinen **39** darzustellen, blie-

ben im experimentellen Maßstab erfolglos. Dagegen gelang die Darstellung aus dem 5-Amino-thiochromanon **38** mit Formamid/ Ameisensäure in 50proz. Ausbeute.

*Strukturbeweise für die 5-Formamido-thiochromone **41a** bzw. **b**:*
Das Formamid-Derivat **41a** zeigt im IR-Spektrum eine C-H-Valenzschwingung bei 2880 cm^{-1} und zwei Carbonyl-Schwingungen bei 1700 und 1625 cm^{-1}. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **41a** ($CDCl_3$) wird das Formyl-Proton bei 8.54 ppm als verbreitertes Singulett registriert. Das NH-Proton zeigt ein breites, austauschbares Signal bei 13.2 ppm. Der entschirmende Effekt der Carbonyl-Gruppe bewirkt eine drastische Tieffeldverschiebung des Protons in 6-Stellung, das als breites Dublett bei 8.9 ppm erscheint. Für die Phenyl-Verbindung **41b** sind die beobachteten Resonanzen ähnlich.

*Strukturbeweise für die 2,3-Dihydrochinazoline **42a** bzw. **b**:*
Das 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **42a** zeigt erwartungsgemäß für die aromatischen Protonen die Signale eines AB-Systems bei 7.78 und 7.70 ppm (J = 9 Hz) und ein Singulett für das Proton in 5-Stellung bei 9.17 ppm, das im Vergleich zum Chinazolin **39a** um 0.33 ppm tieffeldverschoben ist. Weiterhin treten zwei Multipletts bei 3.56 - 3.28 (CH_2) und 3.74 - 3.63 ppm (H-2) auf. Die Methyl-Gruppe (Dublett bei 1.57 ppm) koppelt mit dem Proton in 2-Stellung (J = 7 Hz).
Wird die gleiche Verbindung in [D]TFA gemessen, ist das Spek-

trum signalärmer (*Abbildung 7*). Anstelle von neun werden nur sieben Protonen registriert. Die beiden Multipletts sind verschwunden. In diesem Frequenzbereich erscheint ein Quartett bei 3.92 ppm, dessen Intensität nur noch einem Proton entspricht.

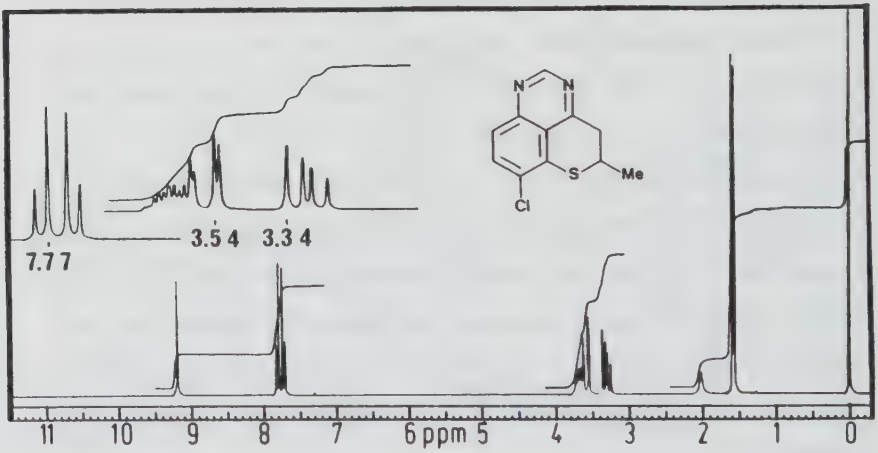


Abb. 6: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **42a** in $CDCl_3$

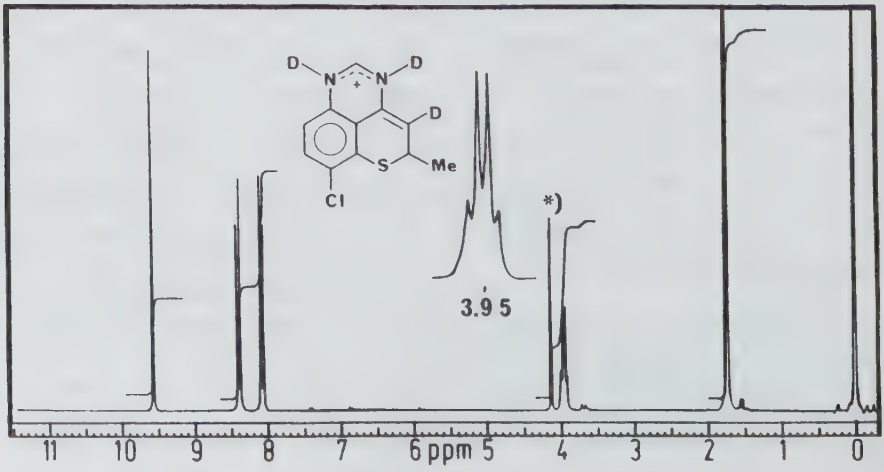


Abb. 7: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **42a** in [D]TFA,
*) TFA-Verunreinigung

Es ist dem H-2 zuzuordnen. Durch Doppelresonanz-Experimente läßt sich eine Kopplung mit der Methyl-Gruppe (Dublett bei 1.73 ppm) belegen. Diese Befunde sprechen für eine Enamidinium-Struktur **43a**, die auch verständlich macht, warum durch H/D-Austausch ein für das H-3 zu erwartendes Dublett fehlt. Eine protonenkatalysierte Umlagerungsreaktion ist auszuschließen, da nach alkalischer Aufbereitung der Meßlösung **42a** unverändert zurückgewonnen wird.

Die schwach blau fluoreszierende Lösung von **42a** in Methanol zeigt im UV-Spektrum Maxima bei 207, 247 und 360 nm. Werden zu einer methanolischen Lösung von **42a** einige Tropfen Schwefelsäure gegeben oder wird **42a** in Trifluoressigsäure gelöst, tritt eine gelbe Farbe auf. Eine Salzbildung läßt sich durch eine bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums um 90 nm nachweisen. In konzentrierter Schwefelsäure wird für die violette Lösung ein Maximum bei 545 nm gemessen.

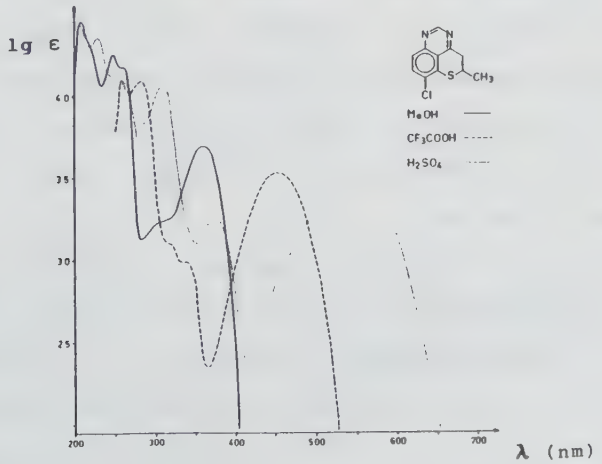


Abb. 8: UV-Spektren von **42a** in MeOH, TFA und H_2SO_4 konz.

Die IR-Spektren der Methyl- und Phenyl-Verbindung **42a** bzw. **b** unterscheiden sich nur geringfügig. Beide zeigen eine starke, aufgespaltene Bande um 1550 cm^{-1} (vgl. *Abbildung 3*) für die C=C- und C=N-Valenzschwingungen. Im Vergleich zu den Chinazolinen **39a,b** erscheint die Absorption bei 1480 cm^{-1} mit geringerer Intensität, die Bande bei 1600 cm^{-1} fehlt.

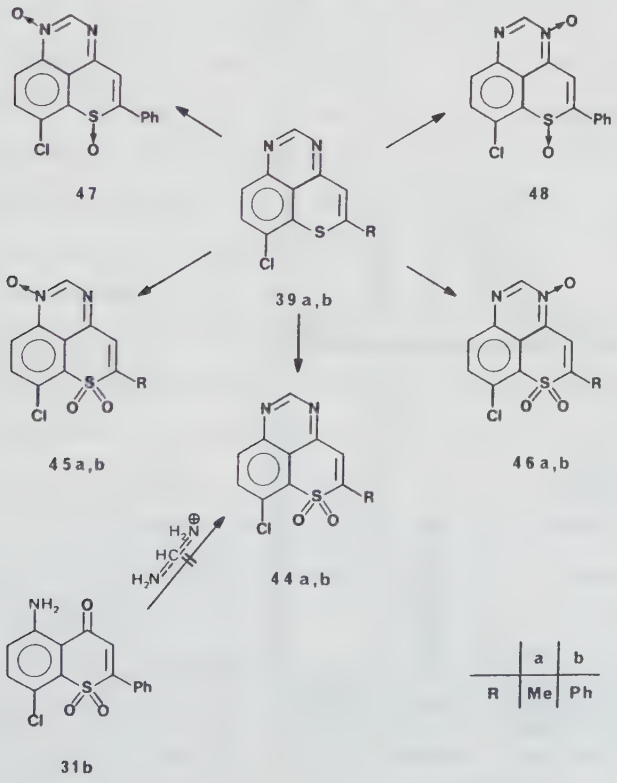
3.4 OXIDATION DER THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLINE **39**

Zur Darstellung der Sulfone **44** bieten sich mehrere Oxidationsverfahren an. Außer einer S-Oxidation über ein Sulfoxid zum Sulfon ist auch mit der Bildung von N-Oxiden zu rechnen. Um diese Konkurrenzreaktion auszuschließen, versuchte ich eine direkte Darstellung des Sulfons **44b** durch Verschmelzen des 5-Aminothiochromon-1,1-dioxides **31b** mit Formamidiniumacetat. Da dies nicht gelang, erprobte ich die Oxidation des Chinazolins **39a** unter milden Bedingungen mit Wasserstoffperoxid in Eisessig. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur war dc kein Chinazolin mehr nachweisbar, aber auch keine neue, mit Schwefelsäure anfärbbare Verbindung. Die Reaktion war unter Zersetzung des Eduktes verlaufen.

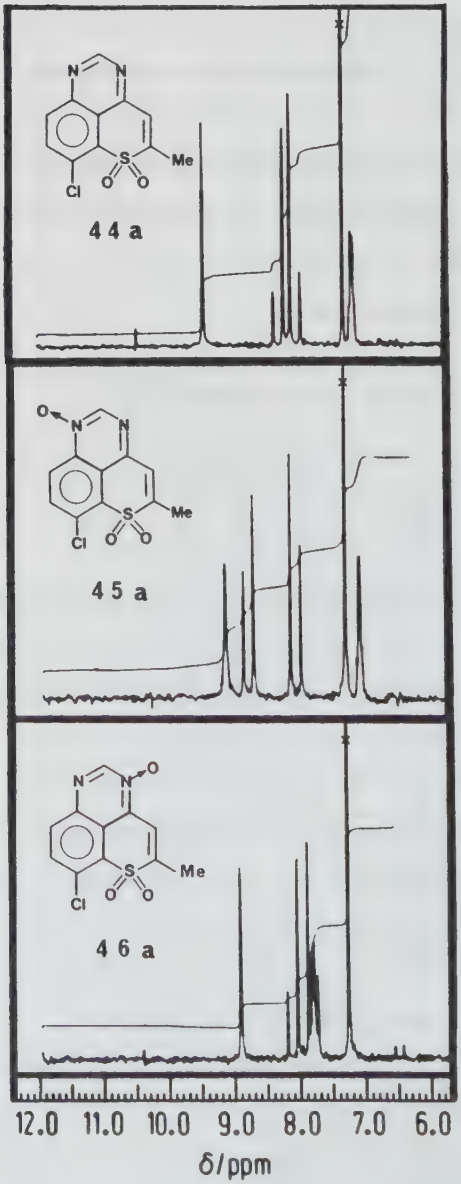
Die Umsetzung mit 3-Chlorperbenzoesäure in Chloroform verlief günstiger. Neben dem gewünschten Sulfon **44** entstanden mehrere gelblich und rötlich gefärbte Verbindungen, die auf der DC-Platte z. T. schnelle Farbveränderungen bei Belichtung zeigten.

Die Bildung dieser gefärbten Oxidationsprodukte ließ sich unter variierten Bedingungen (Temperatur, Menge an 3-Chlorperbenzoesäure) nicht verhindern.

In der Thioflavon-Reihe gelang es mir, das farblose Sulfon **44b** durch wiederholte SC des Reaktionsgemisches von sieben weiteren farbigen Verbindungen abzutrennen. Daneben ließen sich vier weitere Produkte isolieren (drei davon in reiner Form), die spek-



Formelschema 12



Tab. 1: δ/ppm ($CDCl_3$)

	H-3	H-5	H-7
44a	7.14	9.41	8.22
45a	7.06	9.10	8.74
46a	7.80	8.90	8.08
44b	7.42	9.47	8.25
45b	7.37	9.18	8.77
46b	8.11	8.98	8.15
47	7.5	9.16	8.75
48	8.30	9.01	8.16

Abb. 9: Ausschnitte aus den 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektren von **44a**, **45a**, **46a** in $CDCl_3$

troskopisch charakterisiert werden konnten. Es handelt sich um die N-Oxide **45b** und **46b** des Sulfons **44b** sowie die N-Oxide **47** und **48** des Sulfoxides. In der Methyl-Reihe verlief die sc Auftrennung unbefriedigend. Das Sulfon **44a** konnte ich nur durch präparative HPLC von den N-Oxiden **45a** und **46a** trennen.

Strukturbeweise für die Oxidationsprodukte:

Eine vergleichende Gegenüberstellung der NMR-Spektren der Sulfone **44a,b** mit den nicht oxidierten Verbindungen **39a,b** zeigt für alle Signale der Sulfone eine Tieffeldverschiebung (0.1 - 0.6 ppm). Der entschirmende Effekt macht sich besonders stark auf das Proton in 5-Stellung bemerkbar, das um ca. 0.6 ppm paramagnetisch verschoben wird, während der Einfluß auf die Verschiebung der Methyl-Gruppe in Nachbarschaft mit 0.19 ppm überraschend gering ist.

Eine Strukturzuordnung der N-Oxide bereitet keine Schwierigkeiten. Durch den Anisotropie-Effekt der N-Oxid-Gruppe sollte das in Nachbarschaft befindliche Proton eine deutliche Tieffeldverschiebung erfahren. Wie aus der *Tabelle 1* zu erkennen ist, besteht eine Korrelation; so wird bei allen N-6-Oxiden das Proton in 7-Position um etwa 0.5 ppm paramagnetisch verschoben. Die Resonanz des Protons in 3-Stellung ist geringfügig (etwa 0.1 ppm) diamagnetisch verschoben. Bei den N-4-Oxiden wird der gleiche Effekt, jedoch für das Proton in 3-Stellung beobachtet. Die Entschirmung auf das H-3 beträgt etwa 0.7 ppm, die Abschirmung des H-7 0.1 ppm. Das Proton in 5-Stellung

wird in den N-4- und N-6-Oxiden verstärkt abgeschirmt, etwas stärker in den N-4-Oxiden. Diese Beobachtung trifft auch für die Sulfoxide **47** und **48** zu. Das N-6-Oxid des Sulfoxides **47** zeigt für das H-7 eine ähnliche Frequenzerhöhung, wie sie auch für das N-6-Oxid des Sulfones **45b** gefunden wird. Ebenso wird für das H-3 des N-4-Oxides des Sulfoxides **48** eine Entschirmung festgestellt, die mit dem N-4-Oxid des Sulfons **46b** vergleichbar ist.

Eine Aussage über die Oxidationsstufe des Schwefels ist über die IR-Spektren möglich. Die Sulfone **44a** und **b** zeigen starke SO_2-Absorptionen[39] bei 1310 bzw. 1305 cm^{-1} und 1155 bzw. 1150 cm^{-1}, während die Sulfoxide **47** und **48** eine Bande bei 1035 cm^{-1} vorweisen[40], die in den Spektren der "Thioether" **39** sowie der Sulfone **44** fehlt (*Abbildung 10*). Charakteristisch für den Absorptionsbereich des Chinazolin-Gerüstes ist bei den Sulfonen **44** eine symmetrisch gelappte Bande bei 1550 - 1530 cm^{-1} und eine intensive Absorption bei 1475 cm^{-1} (vgl. *Abbildung 3*).

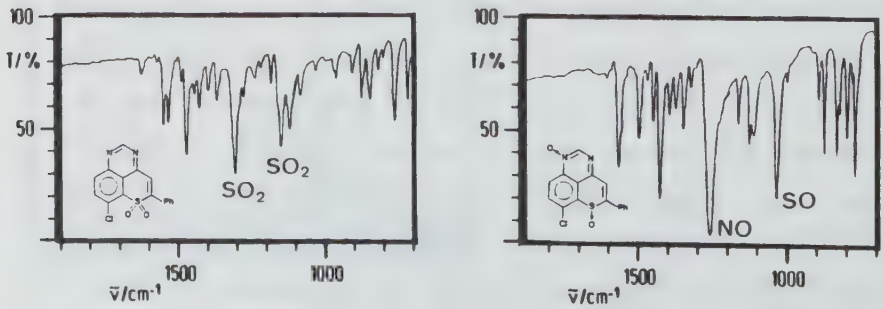


Abb. 10: IR-Spektren im Bereich von 1900 - 700 cm^{-1} von **44b** und **47** in KBr

Die IR-Spektren der N-Oxide **45a,b** und **46a,b** zeigen außer starken SO_2-Absorptionen bei etwa 1310 und 1155 cm^{-1} eine ausgeprägte NO - Bande[41]. Diese tritt bei den N-6-Oxiden bei 1260 cm^{-1} auf und ist bei den N-4-Oxiden um 20 cm^{-1} zu niederer Wellenzahl verschoben. Eine Unterscheidung zwischen N-6- und N-4-Oxiden ermöglicht auch ein Vergleich der C=C- und C=N-Valenzschwingungsbereiche. Die N-6-Oxide zeigen hier bei 1565 und 1495 cm^{-1} zwei Banden von mittlerer Intensität, während die N-4-Oxide im Bereich von 1630 bzw. 1605 - 1535 cm^{-1} drei Banden von mittlerer und bei 1475 cm^{-1} eine von stärkerer Intensität aufweisen.

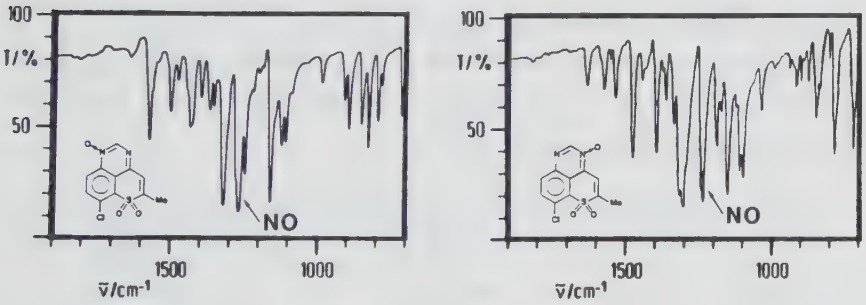


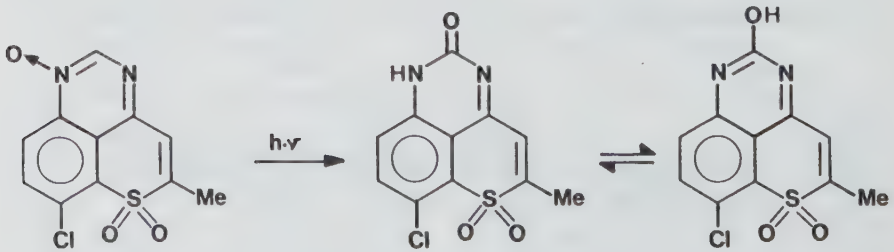
Abb. 11: IR-Spektren im Bereich von 1900 - 700 cm^{-1} von **45a** und **46a** in KBr

In den IR-Spektren der Sulfoxide **47** und **48** wird eine NO-Bande bei 1260 bzw. 1240 cm^{-1} registriert. Die für **45** und **46** beschriebenen Unterscheidungsmerkmale im C=C- und C=N-Valenzschwingungsbereich sind auch hier zu beobachten (vgl. *Abbildung 10*).

Alle N-Oxide **45 - 48** zeigen im Massenspektrum den für N-Oxide typischen M-16-Peak[42]. Bei den Sulfoxiden **47** und **48** taucht ein Fragment-Ion von M-32 auf, das auf eine nochmalige Abspaltung von Sauerstoff[43] deutet. Die Massenspektren erlauben keine Differenzierung zwischen N-4- und N-6-Oxide, da sie einen gleichartigen Abbau aufweisen.

3.5 PHOTOREAKTION DES THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1,6-TRIOXIDES **45a**

Die N-Oxide **45 - 48** sind photolabil[44]. Beim Bestrahlen einer Benzol-Lösung von **46a** mit einer UV-Lampe entstand eine Reihe nicht näher zu identifizierender Verbindungen. Wurde eine Benzol-Lösung von **45a** bei Tageslicht stehengelassen, fiel das 5-Oxochinazolin-Derivat **49** aus.



45 a **49 A** **49 B**

Formelschema 13

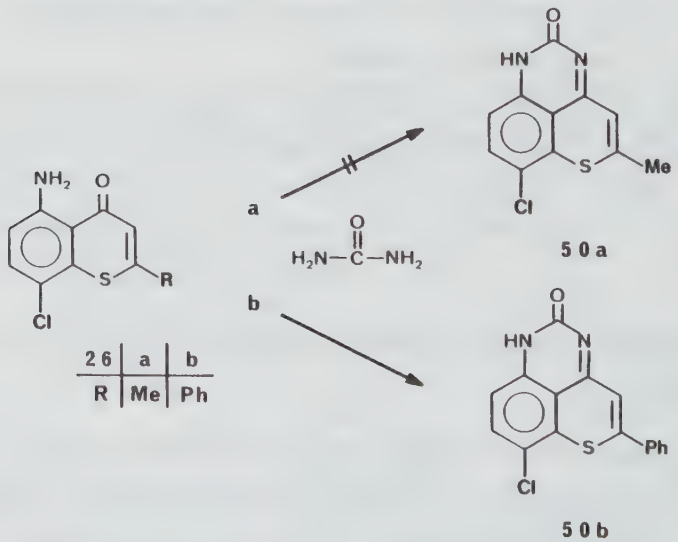
Im Kernresonanzspektrum von **49** in [D_6]DMSO wird bei 12.4 ppm ein Proton registriert, das mit D_2O austauscht und dem NH zuzuordnen ist. Das Signal des H-5 des N-6-Oxides **45a** fehlt. Die Protonen des AB-Systems (H-7, H-8) werden bei 7.56 und 8.00 ppm aufgezeichnet. Mit dem Verlust der N-Oxid-Funktion entfällt auch die Entschirmung des H-7. Verglichen mit dem AB-System des Sulfons **44a** (8.39 und 8.31 ppm in [D_6]DMSO) sind beide Protonen diamagnetisch verschoben. In DMSO scheint bevorzugt **49A** vorzuliegen. Für eine tautomere Form **49B** sollten die aromatischen Protonen eine ähnliche chemische Verschiebung wie für das Sulfon **44a** zeigen.
Im IR-Spektrum von **49** wird eine breite Absorption bei 1650 cm^{-1} beobachtet, wie sie für Ureide beschrieben wird[45]. Eine NO-Bande fehlt.

3.6 DARSTELLUNG DES THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-5(6*H*)-ONS **50b**

Durch Verschmelzen des 2-Methyl-thiochromons **26a** mit Harnstoff[46] wollte ich das 5-Oxochinazolin-Derivat **50a**, und daraus durch Oxidation auf unabhängigem Wege **49** darstellen. Überraschenderweise gelang jedoch die Cyclisierung zu **50a** nicht. Aus dem 2-Phenyl-thiochromon **26b** konnte ich dagegen durch Verschmelzen mit Harnstoff das 5-Oxochinazolin **50b** erhalten.
Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **50b** fallen wie bei **49** die diamagnetischen Verschiebungen der Protonen in 8- und 7-Stellung (7.8

und 7.1 ppm) auf, die beim Chinazolin **39b** bei 7.7 und 8.0 ppm ([D_6]DMSO) registriert werden. Ein mit D_2O austauschbares Proton (NH) tritt bei 11.7 ppm auf. Das IR-Spektrum von **50b** zeigt eine breite Bande bei 1670 cm^{-1} für die Harnstoff-Funktion[45]. Insgesamt ist das Spektrum abgesehen vom Fehlen der SO_2-Absorptionen dem Spektrum von **49** ähnlich.

Das Sulfon von **50b**, das zum Vergleich der spektroskopischen Daten mit **49a** geeigneter wäre, ließ sich nicht darstellen. Da die Verbindung in Chloroform praktisch unlöslich ist, wurde

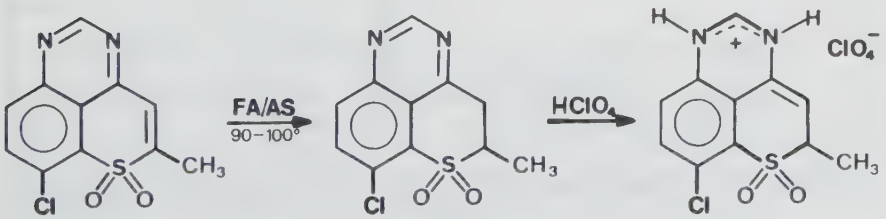


Formelschema 14

zur Oxidation von **50b** mit 3-Chlorperbenzoesäure Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Hierbei entstand ein Gemisch zweier Verbindungen, die nicht getrennt werden konnten.

3.7 REAKTION DES THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1-DIOXIDES **44a** MIT FORMAMID/AMEISENSÄURE

Um festzustellen, ob das Sulfon **44a** in ähnlicher Weise wie das Benzothiopyranochinazolin **19** (vgl. S. 7) reduktiv gespalten werden kann, erhitzte ich **44a** in einer Mischung aus Formamid/ Ameisensäure. Erst mit Einsetzen einer schwachen H_2S-Entwicklung (Bleiacetat-Papier) konnte ich dc eine rege Umsetzung verfolgen. Durch SC gelang mir die Isolierung von zwei schwefelhaltigen Verbindungen. Die eine (Nebenprodukt) konnte über ihr Massenspektrum charakterisiert werden. Dieses zeigt einen Molpeak bei *m/z* 256 mit der typischen Isotopenverteilung und Fragmentionen-Intensität des elementaren Schwefels (Cyclooctaschwefel). Das Hauptprodukt **51** ist farblos und stellt die 2,3-Dihydro-Verbindung von **44a** dar. Das Massenspektrum zeigt nämlich mit einem Molpeak bei *m/z* 268 ein um zwei Masseneinheiten höheres Molekulargewicht als das Edukt. Im IR-Spektrum fehlt eine NH-Bande. Das schließt eine Reduktion des Pyrimidin-Ringes aus.



44a **51** **51***

Formelschema 15

Das Kernresonanzspektrum von **51** in [D_6]DMSO zeigt neben einem Singulett bei 9.3 ppm (H-5) und einem AB-System bei 8.21 und 8.27 ppm (H-7, H-8) die Signale eines $ABMX_3$-Systems (H_2-3, H-2). Durch ein Doppelresonanz-Experiment läßt sich die Kopplung der Methyl-Gruppe (Dublett bei 1.5 ppm, J = 7 Hz) mit dem Methin-Proton, das bei 4.30 - 4.15 ppm als Multiplett registriert wird, beweisen. Durch Spin-Entkopplung der Methyl-Gruppe vereinfacht sich das Signal des H-2 scheinbar zu einem Quartett, in Wirklichkeit X-Teil eines ABX-Systems. Die Aufspaltung der Methylen-Gruppe ändert sich hierbei nicht.

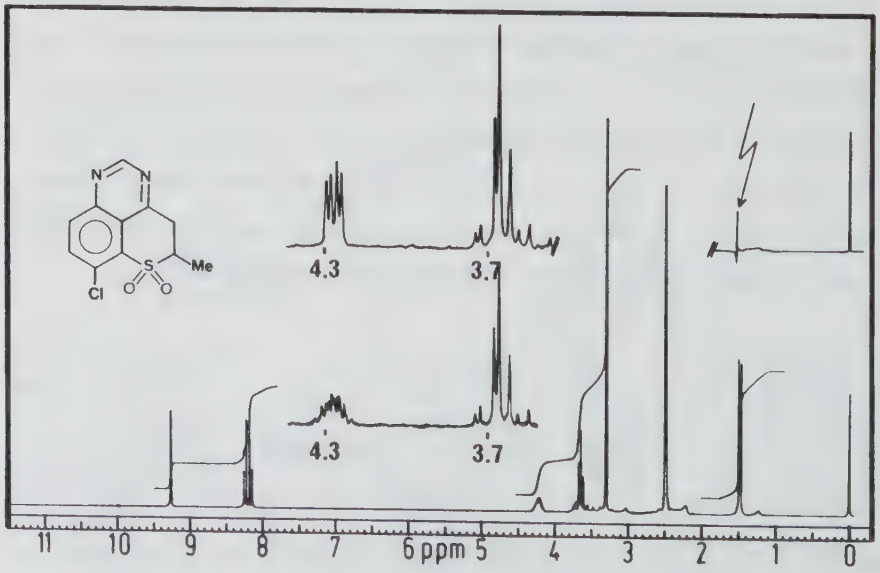


Abb. 12: 270-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **51** in [D_6]DMSO

Wird **51** in [D]TFA gemessen, fehlt das Multiplett für die Methylen-Gruppe bei 3.7 ppm. Statt dessen tritt ein Dublett bei 5.79 ppm auf, dessen Intensität nur einem Proton entspricht. Außerdem ändert sich die Multiplizität des H-2-Signales. In Analogie zu **42a** muß eine Salzbildung angenommen werden und in Trifluoressigsäure eine Enamidinium-Struktur **51*** vorliegen. Anders als bei **43a** erfolgt jedoch kein H/D-Austausch des Protons in 3-Stellung.

Das NMR-Spektrum des Perchlorates **51*** in Nitromethan zeigt für die Protonen in 2- und 3-Stellung eine ähnliche Multiplizität und chemische Verschiebung wie bei dem in [D]TFA gemessenen Spektrum von **51**. Doch wird für das Proton in 5-Stellung durch Kopplung mit den benachbarten NH-Protonen (10.5 ppm) ein Triplett (J = 6 Hz) registriert und somit die Enamidinium-Struktur zusätzlich belegt *(Abbildung 13)*.

Vergleicht man das UV-Spektrum von **51** in Methanol mit dem in Trifluoressigsäure, so ist das langwellige Maximum bei 313 nm um 37 nm bathochrom verschoben. Dieser Befund steht mit der Salzbildung im Einklang.

Eine schwefelfreie Verbindung, die aufgrund der H_2S-Entwicklung und Schwefelbildung entstanden sein müßte, ließ sich nicht isolieren. Dc ließ sich der "Thioether" **39a** nachweisen. Dies ist ein Hinweis, daß eine wie bei den Benzothiopyranochinazolinen **19**[21] beschriebene Reaktion im untergeordneten Maßstab abgelaufen sein könnte. Jedoch ist eine Reduktion in 2,3-Stellung offensichtlich bevorzugt. Möglicherweise begün-

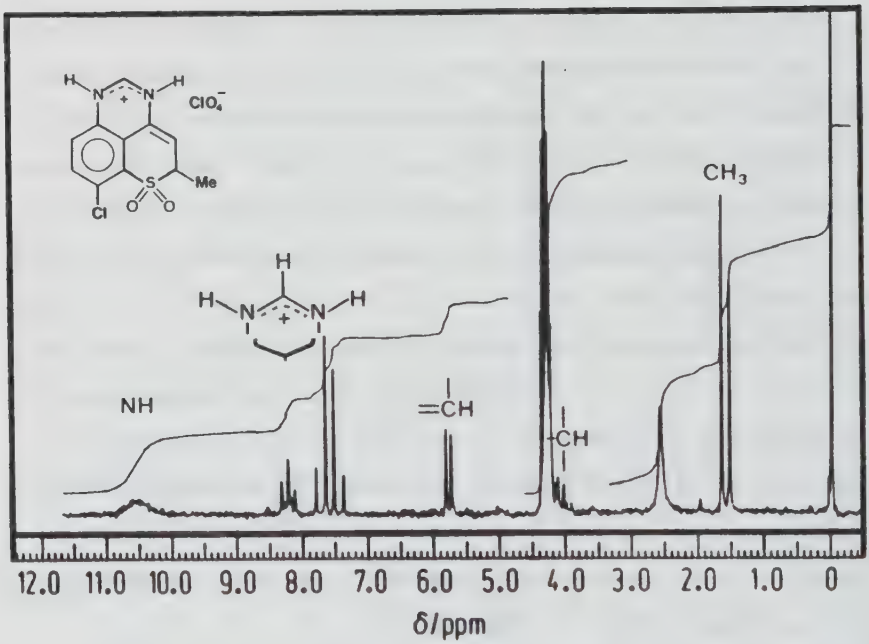


Abb. 13: 60-MHz-^{1}H-NMR von **51*** in CD_3NO_2

stigen schon geringe H_2S-Mengen diese Reaktion. Ähnliche Befunde haben BREDERECK et al.[38] bei Umsetzungen des Benzils zum Benzoin in Gegenwart von Hydrogensulfit gemacht. Eigentliches Reduktionsmittel ist das Sulfid-Ion S^{2-}.

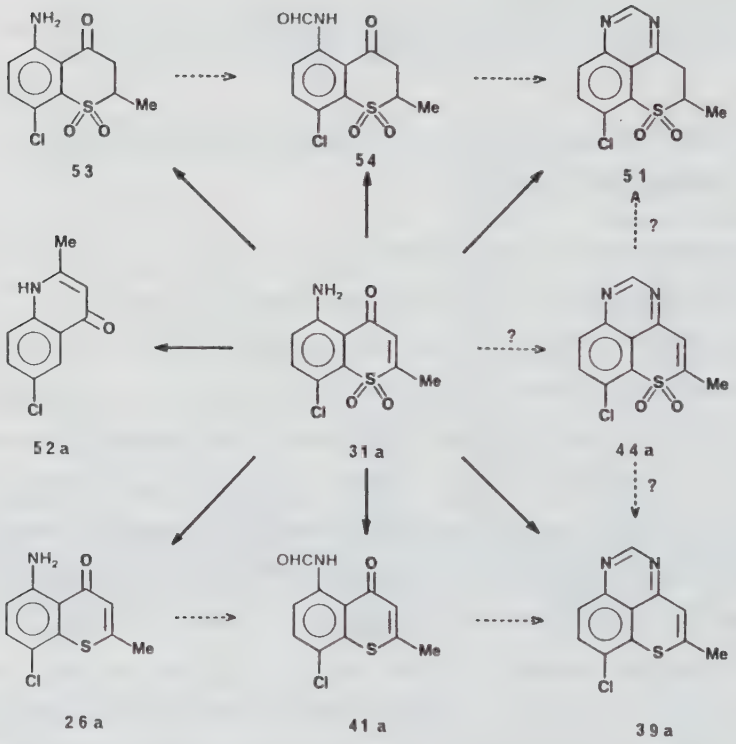
4 RINGÖFFNUNGSREAKTIONEN VON ANELLIERTEN THIOPYRAN-S,S-DIOXIDEN

4.1 REAKTION DES 5-AMINO-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDES **31a** MIT FORMAMID/AMEISENSÄURE

Ich versuchte noch einen anderen Weg zur Darstellung von **51** direkt aus **31a**. Beim Erhitzen eines Gemisches von **31a** und Formamid/Ameisensäure auf 120 °C setzte eine heftige Schwefelwasserstoff-Entwicklung ein. Mit Abklingen der H_2S-Bildung ließ sich dc kein Edukt mehr nachweisen. Das Gemisch enthielt ca. zehn Verbindungen. Das Hauptprodukt, das bekannte Chinolon **52a**[47], ließ sich bequem isolieren, da es auf Zusatz von Wasser auskristallisierte. Die Extraktion des Filtrates mit Chloroform und mehrere sc Auftrennungen lieferten neben S_8 das 2,3-Dihydroderivat **51** sowie zwei 2,3-Dihydro-Derivate von **31a**, nämlich **53** und **54**. Außerdem konnten **26a**, **41a** und **39a** isoliert werden. Ihre Identität wurde durch ir-spektroskopischen Vergleich mit authentischen Proben gesichert.

Strukturbeweise für 53:

Das IR-Spektrum zeigt neben SO_2-Banden bei 1305 und 1145 cm^{-1} NH-Schwingungen bei 3430 und 3310 cm^{-1}. Die Carbonyl-Schwingung liegt bei 1650 cm^{-1}. Das ^{1}H-NMR-Spektrum registriert für die Protonen in 2- und 3-Stellung ein Multiplett bei 3.9 - 3.1 ppm. Die Methyl-Gruppe erscheint bei 1.58 ppm als Dublett (J = 6 Hz).



Formelschema 16:

Strukturbeweise für 54:

Das Kernresonanzspektrum zeigt ein mit D_2O austauschbares Signal (NH) bei 11.5 ppm und ein Dublett für das Formamid-Proton bei 8.6 ppm (J = 2 Hz , nach Austausch s). Das Massenspektrometer registriert den Molpeak bei *m/z* 287. Die Abspaltung von CO führt zum Basispeak bei *m/z* 259.

Auf chemischem Wege läßt sich die Struktur von **53** durch Reduktion von **31a** mit Zinkstaub belegen - ein Verfahren, wie es von NAMBARA[31] für Thiochromone beschrieben wird. Das Formyl-Derivat **54** konnte durch Erhitzen von **53** in Ameisensäure erhalten werden.
Die Bildung des Sulfons **51** ist durch Reduktion des intermediär gebildeten Sulfons **44a** (vgl. S. 40) oder durch Cyclisierung von **53** über **54** möglich, da ich durch Erhitzen von **53** in Formamid **51** erhielt. Da auch **39a** in geringer Menge anfiel, kann in ganz untergeordnetem Maß eine mit dem Benzothiopyranochinazolinen **19**[21] vergleichbare Reaktion erfolgt sein. Überraschend ist die Bildung von **26a**. Hierfür läßt sich keine befriedigende Erklärung finden, sicher ist jedoch, das **26a** als Verunreinigung im Edukt **31a** nicht enthalten war.

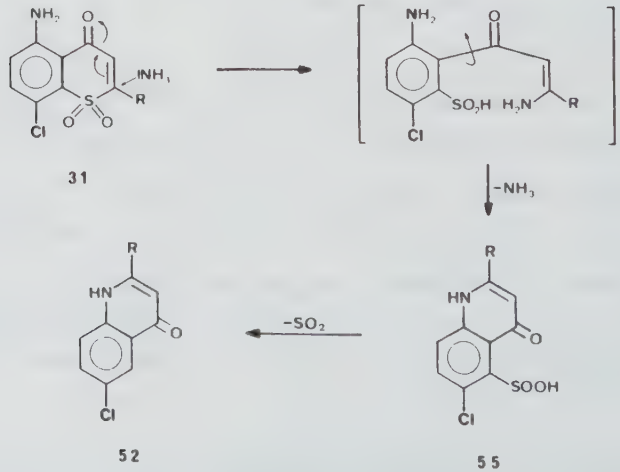
Die bevorzugte Bildung des Chinolons **52a** läßt sich über die Umsetzung von **31a** mit Ammoniak, das durch Hydrolyse aus Formamid[38] entstanden sein kann, erklären. Ammoniak greift am elektrophilen C-2 an und öffnet den Thiopyran-Ring. Unter Umorientierung des Enaminons und Abspaltung von NH_3 entsteht die Chinolon-5-sulfinsäure **55a**. Diese ist thermolabil und spaltet SO_2 ab (*Formelschema 17*).

4.2 REAKTION DER 5-AMINO-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDE **31a,b** MIT AMMONIAK

Der für die Bildung von **52a** postulierte Mechanismus legte nahe, **31a** direkt in Ethanol mit Ammoniak zu begasen. Diese Umsetzung

wurde bei 80 °C durchgeführt und führte tatsächlich in 80proz. Ausbeute zum Chinolon **52a**[47]. Die intermediär gebildete Sulfinsäure muß desulfiniert worden sein. Im Filtrat ließen sich Sulfit-Ionen mit Formaldehyd bzw. Kaliumpermanganat nachweisen.

Eine ähnliche Desulfinierungsreaktion ist von der 2-Chlor-5-nitrobenzolsulfinsäure bekannt, die beim Erhitzen in alkoholischem Ammoniak durch SO_2-Abspaltung zum 1-Chlor-4-nitrobenzol reagiert[48]. Unter analogen Reaktionsbedingungen gelang es mir, bei der Umsetzung von **31b** neben dem bekannten Chinolon **52b**[49] in geringer Menge das Zwischenprodukt, die 2-Phenylchinolon-5-sulfinsäure **55b**, zu isolieren.



31,52,55	a	b
R	Me	Ph

Formelschema 17

4.3 REAKTION DER 5-AMINO-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDE **31a,b** MIT NATRIUMMETHANOLAT

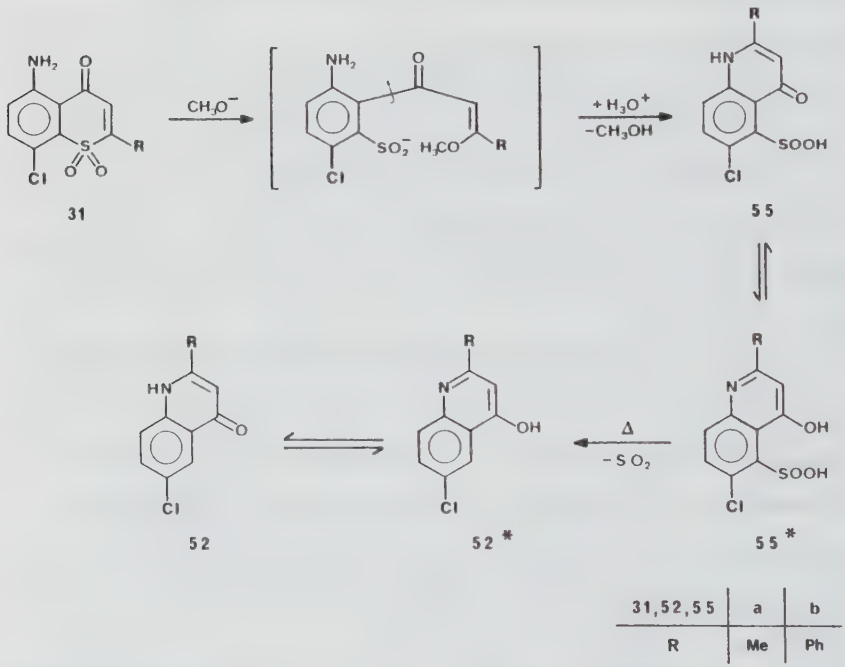
Da die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung mit Ammoniak offensichtlich zu drastisch waren, um als Zwischenstufe die 2-Methylchinolon-5-sulfinsäure **55a** fassen zu können, ließ ich **31a** bzw. **b** unter milden Bedingungen mit Natriummethanolat in Methanol bei Raumtemperatur reagieren. Bei der Aufarbeitung von **31a** erhielt ich eine alkalische wäßrige Lösung, aus der mit Ether ein orange gefärbtes Nebenprodukt in geringer Ausbeute extrahiert werden konnte, dessen Strukturaufklärung jedoch nicht gelang.

Das Hauptprodukt, die farblose Chinolon-5-sulfinsäure **55a** bzw. **b** fiel beim Ansäuern mit Salzsäure in feinen Nadeln aus. Beide Sulfinsäuren sind thermolabil[50]. Sie lassen sich aus Methanol oder Dimethylsulfoxid/Wasser umkristallisieren. Beim Erhitzen in Ameisensäure oder methanolischer Salzsäure erfolgt vollständige Abspaltung von SO_2[51] unter Bildung des Chinolons **52a** bzw. **b**.

Auch bei der Schmelzpunktbestimmung wird bei Temperaturen oberhalb von 200 °C eine merkliche Zersetzung eingeleitet. Dies läßt sich dc belegen. Daher ist eine Charakterisierung durch den Schmelzpunkt nicht möglich, denn die scheinbaren Zersetzungsbereiche der Sulfinsäuren **55a,b** stimmen in etwa mit denen überein, die in der Literatur für die Chinolone **52a,b** angegeben werden.

Ein für Sulfinsäuren typisches Fällungs- und Sprühreagenz ist Eisen(III)-chlorid-Lösung[52]. So zeigen **55a** bzw. **b** auf der DC-

Platte beim Besprühen mit einer 1proz. ethanolischen Eisen(III)-chlorid-Lösung eine schwache orangebraune Färbung, eine methanolische Lösung von **55a,b** färbt sich auf Zusatz rotbraun.



Formelschema 18

Spektroskopische Eigenschaften der Sulfinsäuren **55a,b**:

Das Kernresonanzspektrum von **55a** zeigt zwei mit D_2O austauschbare Signale bei 18.6 (SOOH) und 13.7 ppm (NH). Die Protonen in 7- und 8-Position werden gemeinsam als Singulett bei 7.84 ppm registriert. Zwei weitere Singuletts treten für die Methyl-Protonen bei 2.60 und für das H-3 bei 6.80 ppm auf. Bei der Phe-

nyl-Verbindung **55b** werden ähnliche chemische Verschiebungen beobachtet; das H-3 wird durch den Einfluß des Phenylsubstituenten um 0.4 ppm tieffeldverschoben.

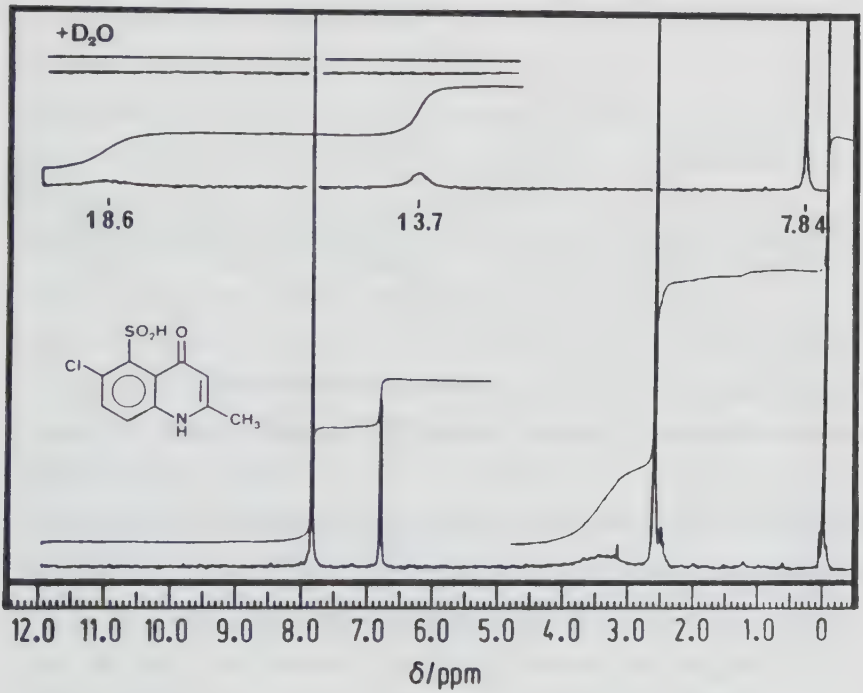


Abb. 14: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **55a** in [D_6]DMSO

Die für aromatische Sulfinsäuren charakteristischen IR-Banden[53] werden im Bereich von 2800, 1020 - 1010 und 855 - 830 cm^{-1} registriert. Erstere wird assoziiertem OH zugeordnet, doch ist diese Bande, da sie in den desulfinierten Verbindungen **52a** und **b** auch auftritt, nicht typisch. Die Absorptionen bei niederen

Wellenzahlen sind S=O-Valenzschwingungen zuzuordnen. Eine Chinolon-Bande wird bei 1640 (**55a**) bzw. 1625 cm^{-1} (**55b**) aufgezeichnet.

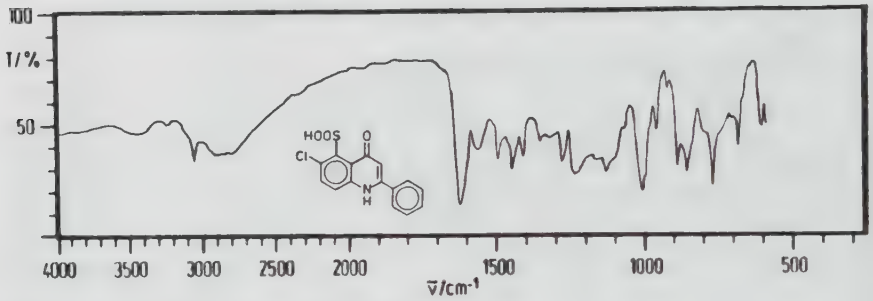


Abb. 15: IR-Spektrum von **55b** in KBr

Die Sulfinsäuren **55a** und **b** zeigen im Massenspektrum auch bei niedriger Temperatur keinen Molpeak[54]. Statt dessen werden M-2-Peaks geringer Intensität bei *m/z* 255 (**55a**) bzw. bei *m/z* 317 (**55b**) registriert. Als nächste Fragment-Ionen treten bei beiden Sulfinsäuren M-18-Peaks ($M-H_2O$) auf, gefolgt von intensiven M-64-Peaks ($M-SO_2$). Basispeak ist *m/z* 64.

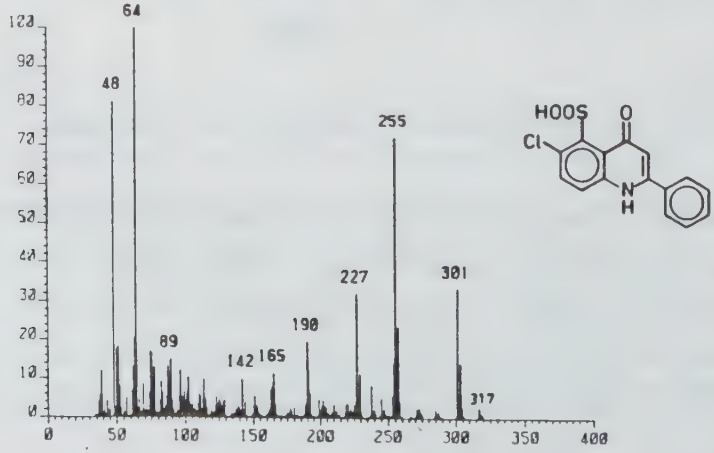
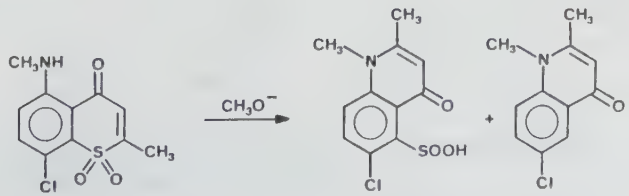


Abb. 16: Massenspektrum von **55b** (150°C)

4.4 REAKTION DES 5-METHYLAMINO-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDES **35** MIT NATRIUMMETHANOLAT

Auch das N-methylierte Sulfon **35** reagiert mit Natriummethanolat in Methanol unter Ringöffnung. Die Verwendung von verdünnter Salzsäure beim Aufarbeiten des Reaktionsansatzes lieferte ein schwefelfreies Produkt, das als N-methyliertes Chinolon **57**[55] identifiziert werden konnte. Bei Verwendung von verdünnter Essigsäure anstelle von Salzsäure gelang mir die Isolierung der Sulfinsäure **56**, die sich als recht instabil erwies. Bei dem Versuch der Reinigung durch Umkristallisation aus Dimethylsulfoxid/Wasser erhielt ich ein Gemisch bestehend aus der Sulfinsäure **56** und dem desulfinierten Produkt **57**. Das IR-Spektrum des Rohproduktes **56** zeigt im Erwartungsbereich breite S=O-Banden bei 1050 und 870 cm^{-1}.

Im Gegensatz zu **55a,b** tritt im Massenspektrum von **56** der erwartete Molpeak bei *m/z* 271 auf. Ein M-18-Peak ($M-H_2O$), der bei **55a,b** beobachtet wird, fehlt hingegen. Eine Begründung ist in der zusätzlichen N-Methyl-Gruppe zu suchen. So kann **56** nicht wie **55** zu **55*** (vgl. *Formelschema 18*) tautomerisieren und ein zur SOOH-Gruppe in sterisch günstiger Anordnung befindliches Proton nicht abgespalten werden.

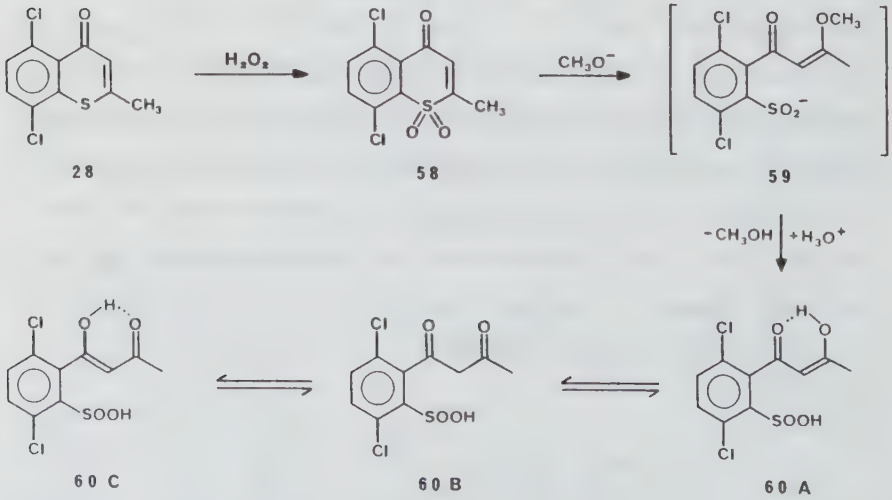


35 56 57

Formelschema 19

4.5 REAKTION DES 5,8-DICHLOR-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDES **58** MIT NATRIUMMETHANOLAT

Wie die 5-Amino-sulfone **31a,b** reagiert auch das 5,8-Dichlor-sulfon **58**, das durch Oxidation von **28** mit H_2O_2 in Eisessig zugänglich ist, mit Natriummethanolat in Methanol unter Ringöffnung und Bildung einer Sulfinsäure **60**. Diese gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine rotbraune Färbung. Die Bildung von **60B** läßt sich durch saure Aufarbeitung eines nach Ringöffnung gebildeten vinylogen Esters **59** erklären. Mit dem Diketon **60B** könnten die Keto-Enole **60A** und **C** im Gleichgewicht stehen.



Formelschema 20

Das IR-Spektrum von **60** zeigt eine breite Wasserstoff-Brücken-Bande bei 3260 cm^{-1} und eine Carbonyl-Funktion bei 1710 cm^{-1}, die für Formulierung **60B** spricht. Für die tautomeren Formen **60A** und **C** müßte die Absorption bei niederer Wellenzahl auftreten[56].

Auch das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt die 1,3-Diketo-Form **60B**. Es zeigt in [D_6]DMSO ein Singulett für die Methyl-Protonen bei 2.10 und eins bei 3.6 ppm für die Methylen-Protonen, die so acide sind, daß mit D_2O ein H/D-Austausch stattfindet. Das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (*Abbildung 18*) registriert für die Methylen-Protonen Signale zweier AB-Systeme im Intensitätsverhältnis 2 : 1. Die Methyl-Protonen liefern im gleichen Verhältnis zwei Singuletts bei 2.37 bzw. 2.29 ppm. Dies ist ein Hinweis, daß Rotationsisomere vorliegen. Da ein Signal im Bereich von 5 - 6 ppm fehlt, ist eine Enolisierung zu **60A** bzw. **60C** auszuschließen. Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak von nur geringer Intensität bei *m/z* 294. Fragment-Ionen großer Intensität treten bei 215 (M - SO_2 - CH_3), 195 (M - SO_2 - Cl) und 173 (M - SO_2 - C_3H_5O) auf.

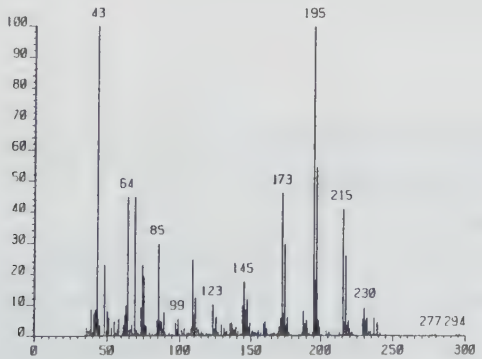


Abb. 17: Massenspektrum von **60** (70 °C)

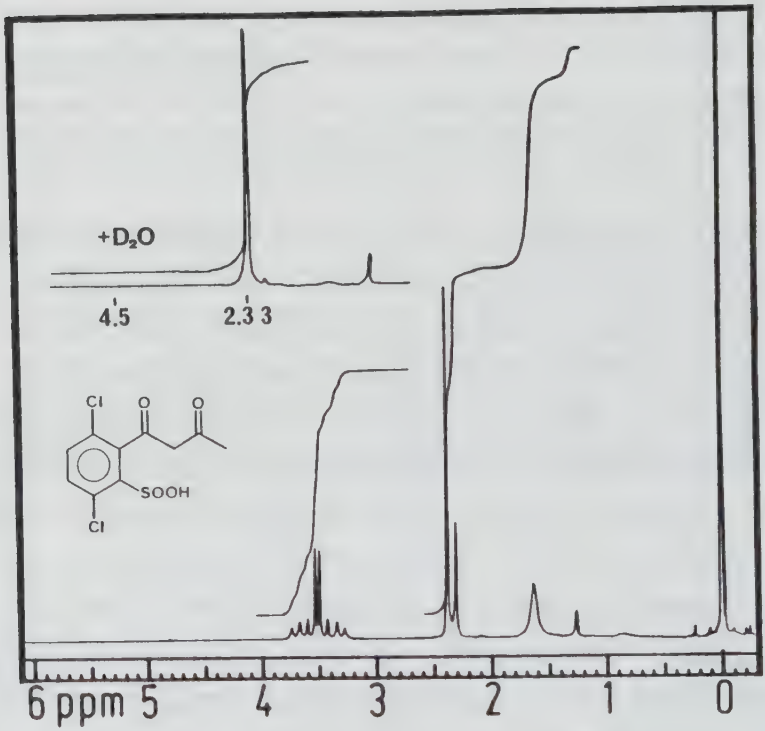
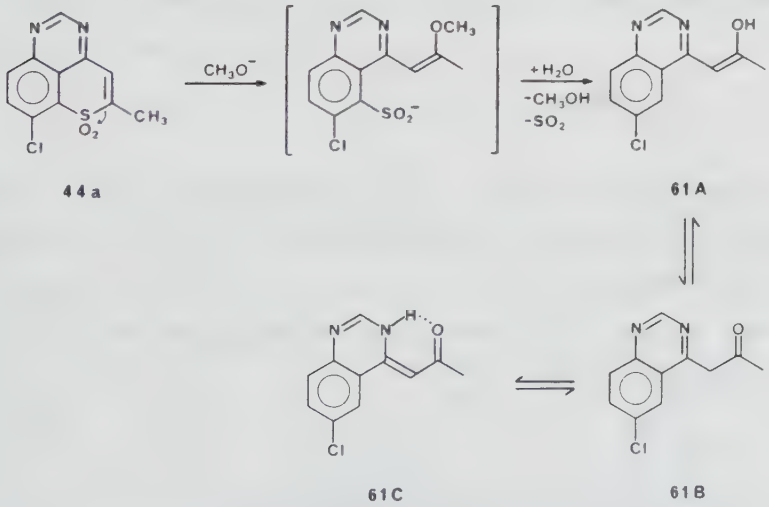


Abb. 18: Ausschnitt aus dem 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **60B** in $CDCl_3$

4.6 REAKTION DES THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1-DIOXIDES **44a** MIT NATRIUMMETHANOLAT

Ich untersuchte nun, ob sich der Thiopyran-Ring im Tricyclus **44a** durch Hydroxyl-Ionen oder Methanolat-Ionen öffnet. Beim Behandeln von **44a** mit Natronlauge in einem Dioxan/Wasser-Ge-

misch entstand eine Palette von Verbindungen, doch konnte kein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert werden. Die Umsetzung von **44a** mit Natriummethanolat verlief günstiger. Dabei färbte sich der Ansatz auf Zusatz der Methanolat-Lösung orange, dann grün. Nach SC konnte ich nur das Chinazolin **61** isolieren.
Die Bildung von **61** läßt sich analog der von **60** erklären. Zusätzlich zum Austausch der Methoxy- gegen eine Hydroxyl-Gruppe findet bei der Aufarbeitung noch eine Desulfinierung zu **61** statt. Den IR- und NMR-Befunden zufolge liegt die durch Wasserstoff-Brücken stabilisierte Form **61C** vor.



Formelschema 21

Das IR-Spektrum von **61** zeigt eine Carbonyl-Bande bei 1620 cm^{-1}[57]. Das 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum registriert für das Pyrimidin-Proton bei 7.93 ppm ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 3 Hz. Dieses Dublett wird nach H/D-Austausch zum Singulett.

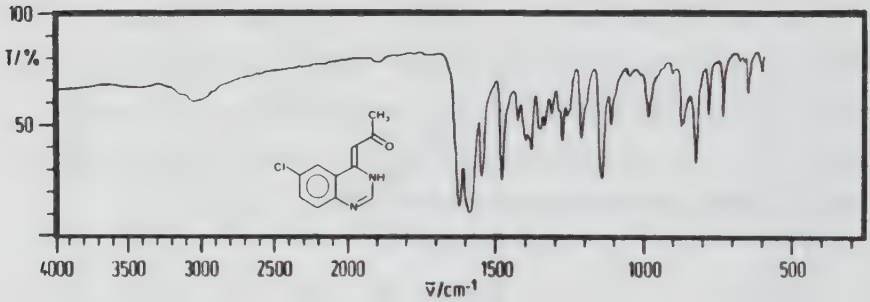


Abb. 19: IR-Spektrum von **61** in KBr

Im Massenspektrum erscheint der erwartete Molpeak bei *m/z* 220. Aus der Isotopenverteilung ist ersichtlich, daß Chlor enthalten sein muß. Basispeak ist M-15 ($M-CH_3$). Als weitere charakteristische Fragment-Ionen treten M-43 ($M-CH_3CO$) und M-57 ($M-CH_3COCH_2$) auf.

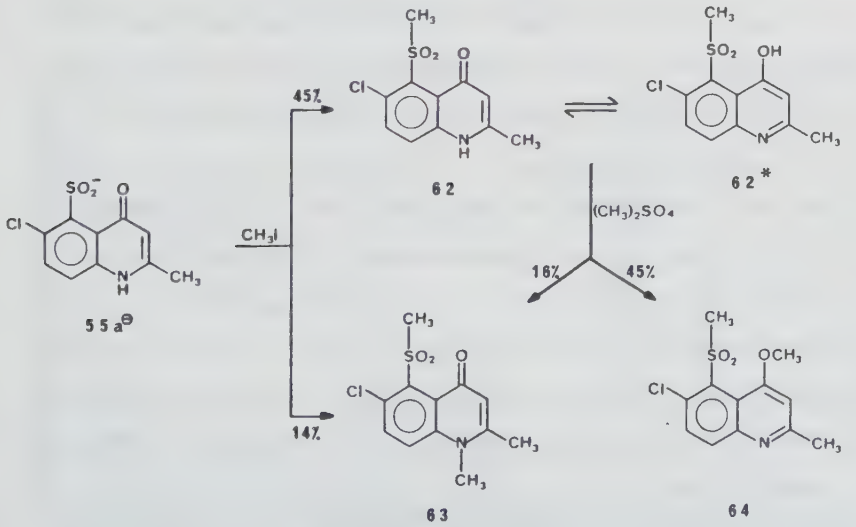
4.7 S- und O-METHYLIERUNG VON SULFINSÄUREN

Obwohl es Hinweise gibt, daß Sulfinsäuren in einer der Carbonsäure ähnlichen Hydroxyl-Form[58] vorliegen, reagiert das Sulfinat-Anion hauptsächlich als S-Nukleophil. Mit weichen Alkylierungsreagenzien wie Methyliodid lassen sich auf diese Weise

auch instabile Sulfinsäuren als Sulfone charakterisieren[59]. Mit harten Alkylierungsmitteln wie Dimethylsulfat oder Diazomethan entstehen bevorzugt die isomeren Sulfinsäureester[60].

4.7.1 Umsetzung des Sulfinats von **55a** mit Methyliodid

Da die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes zur Darstellung der Sulfinsäure **55a** verlustreich ist, behandelte ich den Ansatz von **31a** nach Einengen direkt in DMF mit Methyliodid. Dabei erhielt ich ein Gemisch, das nach SC das Sulfon **62** als Hauptprodukt ergab und als Nebenprodukt ein Sulfon **63**, das zusätzlich in 1-Stellung methyliert war.



Formelschema 22

Eine Sulfinsäureester-Struktur konnte ich ausschließen, da **62** und **63** beim Erhitzen in methanolischer Natronlauge stabil waren[61]. In den IR-Spektren von **62** und **63** treten SO_2-Banden bei 1300 und 1150 cm^{-1} auf. Bei **62** wird eine Carbonyl-Schwingung bei 1640 cm^{-1} und eine breite Bande bei 3300 - 2800 cm^{-1} registriert. Diese Bande fehlt in der N-methylierten Verbindung **63**, die CO-Absorption ist um 20 cm^{-1} zu niederer Wellenzahl verschoben.

Das Kernresonanzspektrum von **62** in $CDCl_3$ *(Abbildung 20)* zeigt für die aromatischen Protonen ein AB-System bei 7.98 und 7.60 ppm mit einer Kopplungskonstante von 9 Hz. Ein mit D_2O austauschbares Proton wird bei 12.0 ppm registriert. Als Singuletts werden die Protonen der C-2-Methyl-Gruppe bei 2.47 und die der Methylsulfonyl-Gruppe bei 3.76 ppm aufgezeichnet. Im Spektrum von **63** (*Abbildung 21*) fehlt eine NH-Absorption, dafür tritt zusätzlich ein Singulett für die N-Methyl-Protonen bei 3.72 ppm auf. Diese chemische Verschiebung ist vergleichbar mit der der $N-CH_3$-Gruppe im Chinolon **57** (3.69 ppm in $CDCl_3$) und spricht gegen eine Formulierung als O-Alkyl-Derivat **64**.

Zur Darstellung eines O- oder N-Methylierungsproduktes von **62** wurde mit Dimethylsulfat umgesetzt. In Aceton unter Zusatz von Kaliumcarbonat entstanden zwei Produkte: neben dem N-methylierten Sulfon **63** in geringer Ausbeute das O-methylierte Sulfon **64** (s. *Formelschema 22*).

Beide Alkylierungsprodukte sind spektroskopisch gut zu unterscheiden. So fehlt im IR-Spektrum von **64** eine Carbonyl-Bande.

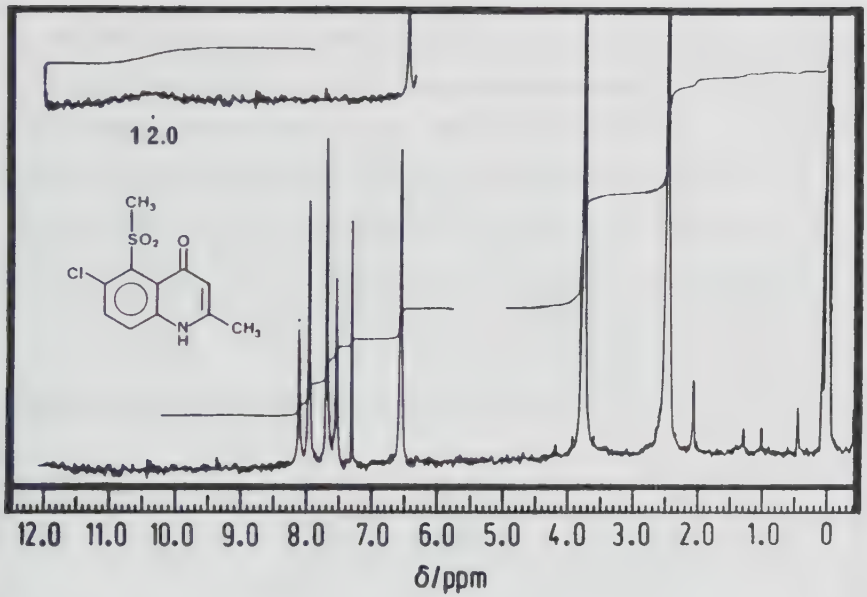


Abb. 20: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **62** in $CDCl_3$

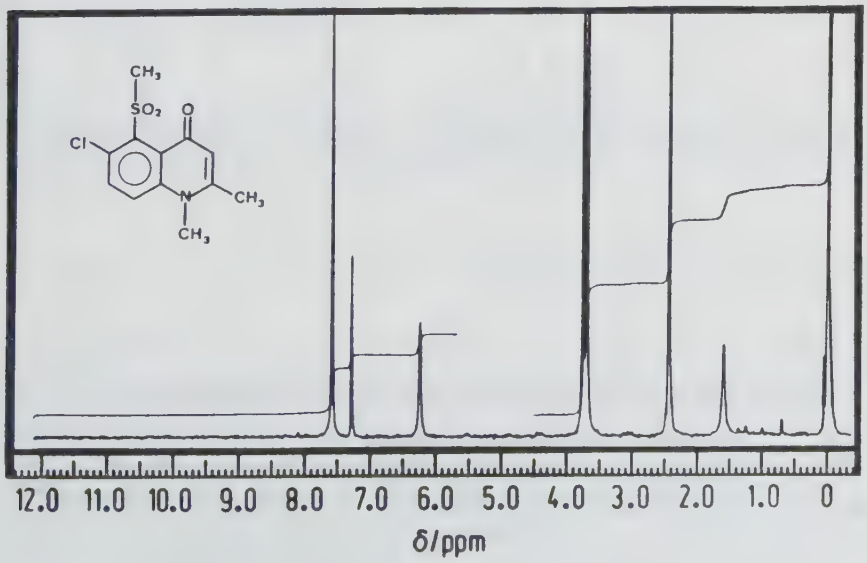


Abb. 21: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **63** in $CDCl_3$

Das Massenspektrometer zeigt nur für **64** ein Fragment-Ion von M - O CH_3 bei *m/z* 254. Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit erlaubt das Kernresonanzspektrum. Das Signal für die Protonen der OCH_3-Gruppe erscheint bei 4.06 ppm. Auch die Protonen der 2-CH_3-Gruppe werden in **64** um 0.23 ppm und das H-3 um 0.58 ppm paramagnetisch verschoben. Dagegen erscheinen die Protonen der Methylsulfonyl-Gruppe um 0.25 ppm zu höherem Feld verschoben.

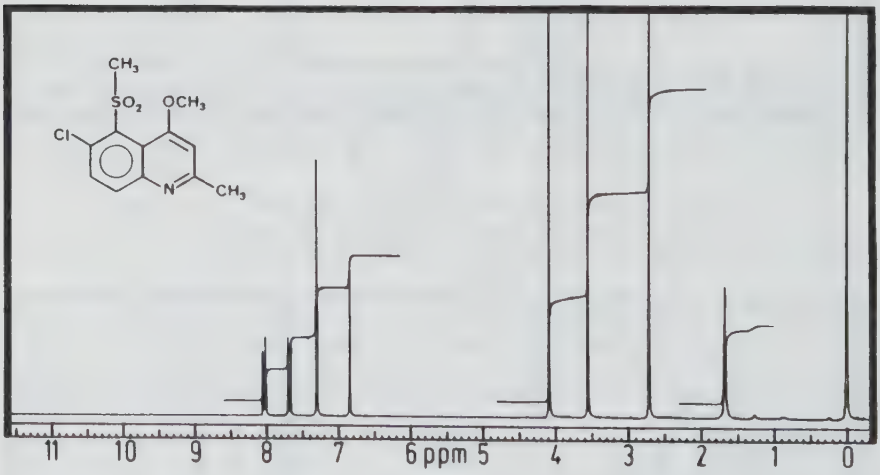
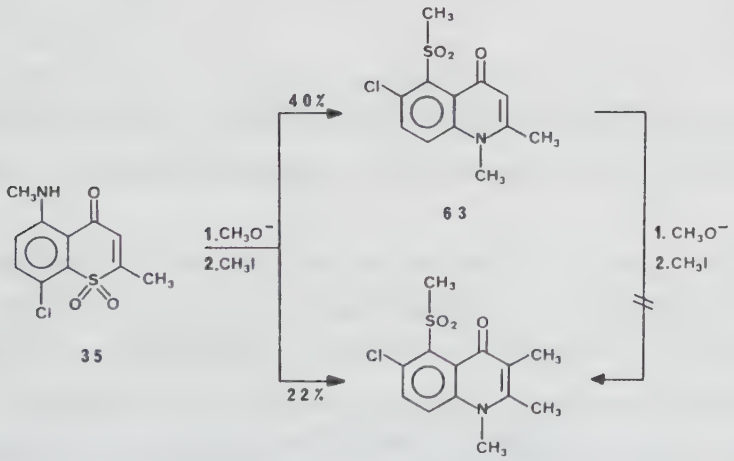


Abb. 22: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **64** in $CDCl_3$

4.7.2 Reaktion des Sulfinats von **56** mit Methyliodid

Eine weitere Möglichkeit, auf chemischem Wege die Struktur von **63** zu sichern, ist die Alkylierung der Sulfinsäure **56**. Da **56**,

wie unter 4.4 gezeigt, recht instabil ist und leicht desulfiniert wird, setzte ich das N-methylierte Thiochromon **35** mit Methanolat um und alkylierte dann **56**$^-$ mit Methyliodid. Dabei entstand außer dem Sulfon **63** eine weitere Verbindung **65**, die im Kernresonanzspektrum vier Singuletts für Methylgruppen zeigt. Für alle Signale von **63** werden bei **65** fast gleiche chemische Verschiebungen gefunden. Da jedoch ein Signal für das Methin-Proton H-3 fehlt, muß in 3-Stellung eine zusätzliche Alkylierung erfolgt sein.



Formelschema 23

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei *m/z* 299. Ein intensives Fragment-Ion entsteht durch Abspaltung von SO_2 (64 u), der Basispeak bei *m/z* 219 durch Verlust von $OH^\bullet$ und $SOCH_3^\bullet$.
Die Bildung von **65** muß durch Methylierung einer ringoffenen Form[62)] stattgefunden haben, da sich **63** unter gleichen Bedingungen nicht zu **65** methylieren ließ.

4.7.3 UV-spektroskopische Untersuchungen der Sulfone **62 - 65** und der Sulfinsäure **55a**

EWING und STECK[63] konnten uv-spektroskopisch zeigen, daß 4-Chinolone vornehmlich in der vinylogen Lactam-Form und nicht in der vinylogen Lactim-Form vorliegen. Im Alkalischen gelingen aber O-Alkylierungen mit Alkylhalogeniden[64]. Ich konnte das 4-Methoxychinolin **68** darstellen, dessen Pikrat in der Literatur beschrieben wird[65]. Durch Umsetzen des Chinolons **52a** in Aceton mit Dimethylsulfat unter Zusatz von Kaliumcarbonat entstand **68** in hoher Ausbeute.

Abbildung 23 zeigt die UV-Spektren von **52a**, **57** und **68** in Methanol. **52a** und **57** zeigen weitgehend identischen Kurvenverlauf und rechtfertigen eine Formulierung von **52a** in der vinylogen Lactam-Form.

Abbildung 24 zeigt die UV-Spektren der Methylsulfonylverbindungen **62 - 65** in Methanol. Die bathochrome Verschiebung von **64** um 28 nm gegenüber der schwefelfreien Verbindung **68** könnte durch die Verlängerung der Konjugation bedingt sein, die für Methylsulfonyl-Gruppen beobachtet wird[66]. Auch beim Vergleich der Maxima von **62** bzw. **63** mit 52a bzw. **57** werden bathochrome Verschiebungen um 20 - 30 nm gefunden.

Bei den in 1-Stellung methylierten Sulfonen **63** und **65** treten die langwelligen Maxima bei 363 bzw. 375 nm auf. **63** und **65** zeigen ähnlichen Kurvenverlauf und unterscheiden sich nur im langwelligen Bereich geringfügig. Auffällig ist, daß für die Sulfone **62**, **63** und **65** keine Gabelung der langwelligen Bande beobachtet wird, die für 4-Chinolone typisch ist[63].

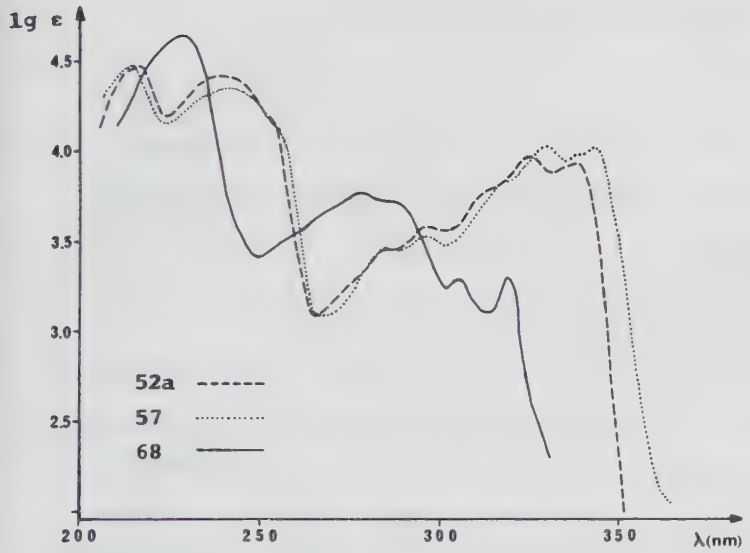


Abb. 23: UV-Spektren von **52a**, **57** und **68** in MeOH

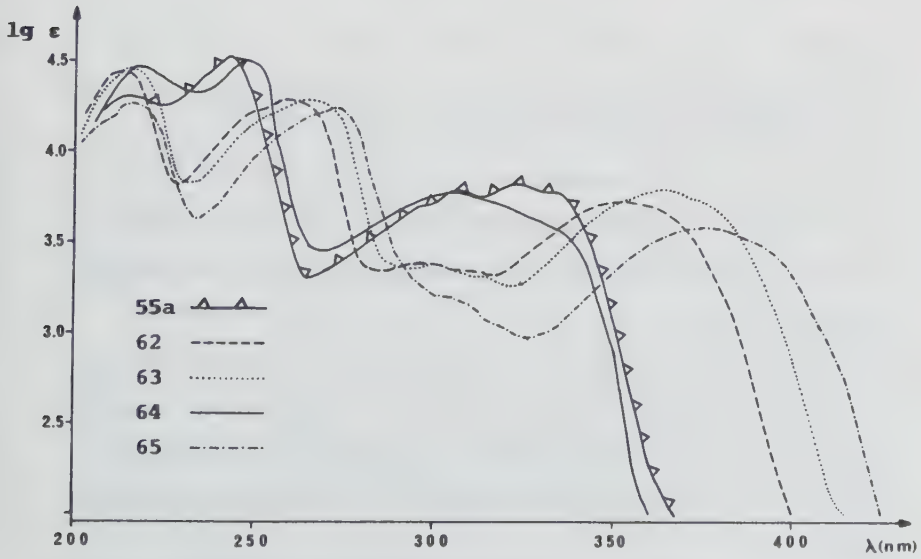
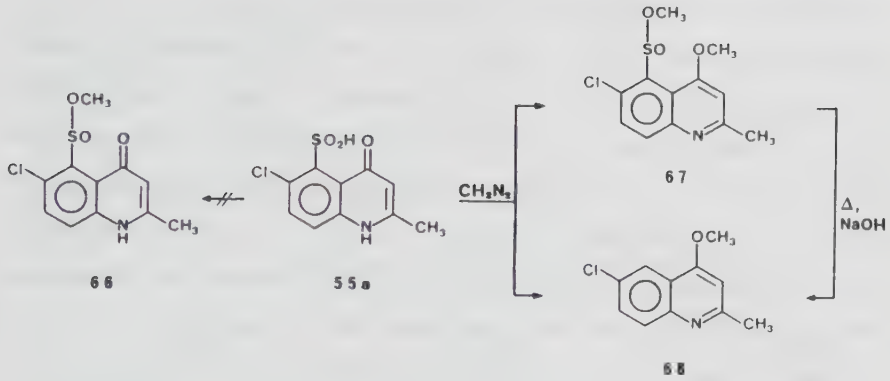


Abb. 24: UV-Spektren von **55a** und **62 - 65** in MeOH

Das Sulfon **62** zeigt das langwellige Maximum bei 351 nm. Beim Messen in 0.1 M NaOH werden die langwelligen Maxima um 14 nm bathochrom verschoben. Dieser Effekt wird weder bei den Sulfonen **63** - **65** noch bei **52a** beobachtet. Doch zeigt das UV-Spektrum der Sulfinsäure **55a** eine ähnliche Verschiebung, das von der Lage der Maxima bei 243 und 323 nm und von dem Kurvenverlauf her dem Spektrum der Verbindung **64** gleicht. Die bathochrome Verschiebung bei **55a** beträgt 8 nm in 0.1 M NaOH. Insgesamt betrachtet, ist nur bei **55a** und **62** die Bildung eines vinylogen Lactims denkbar, das durch Chelatierung mit der Sulfonyl-Gruppe zusätzlich stabilisiert werden könnte. Allerdings müßte es sich bei **62*** um einen wenig favorisierten 7gliedrigen Ring handeln, bei **55a** wäre auch ein 6gliedriger Ring über eine SH-Brükke[58] möglich.

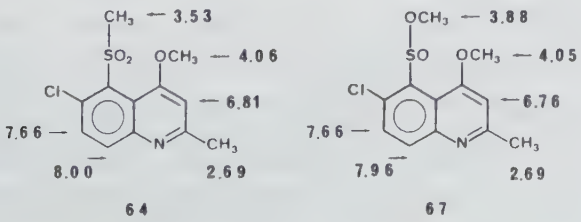
4.7.4 Reaktion der Sulfinsäure **55a** mit Diazomethan

Ein mit dem Sulfon **62** isomerer Sulfinsäureester **66** sollte durch Behandeln von **55a** mit Diazomethan[67] zugänglich sein. Bei der Umsetzung von **55a** in Dimethylformamid mit etherischem Diazomethan erhielt ich nach SC **68**[65] und den Sulfinsäuremethylester **67**, der zusätzlich in 4-Stellung O-methyliert ist. Die alkalische Hydrolyse von **67** führte zu **68**. Der Schmelzpunkt von **67** liegt wesentlich niedriger[68] als der des Sulfons **64**, eine für diese isomere Substanzklasse charakteristische Eigenschaft.



Formelschema 24

Im IR-Spektrum von **67** fehlt eine Carbonyl-Bande. Zwei für Sulfinsäureester typische Absorptionen[53] werden bei 1140 und 980 cm^{-1} registriert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (*Formelschema 25*) zeigt für die Protonen des Heterocyclus (H-3, OCH_3) nahezu gleiche chemische Verschiebungen wie für die des Sulfons **64**. Die Protonen der Methylester-Gruppe werden bei 3.88 ppm registriert. Im Vergleich zur Methylsulfonyl-Gruppe bei **64** ergibt sich eine paramagnetische Verschiebung von 0.35 ppm, die mit den von MEEK und FOWLER[60] angeführten Daten im Einklang steht.



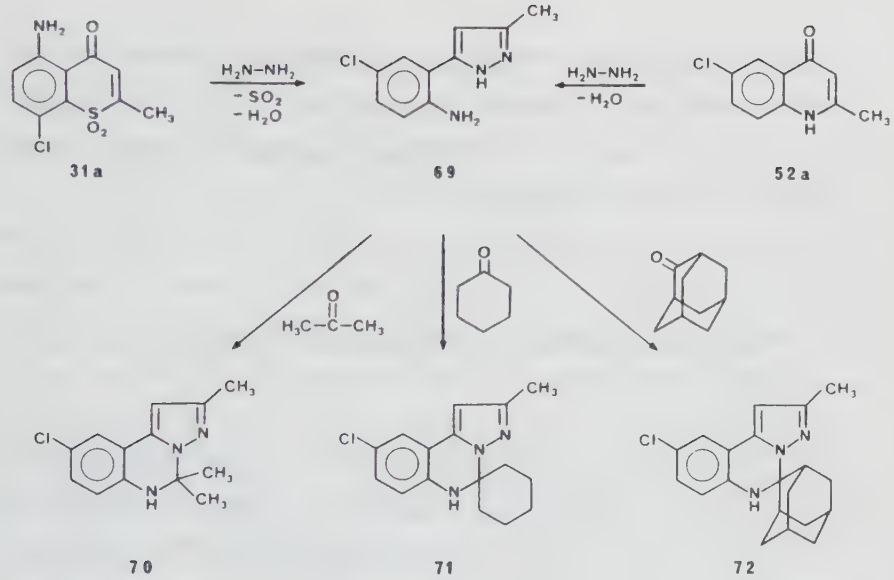
Formelschema 25: ^{1}H-NMR-Daten in $CDCl_3$

Aufgrund von Untersuchungen von BAARSCHERS und KRUPAY[69] soll eine Differenzierung von Sulfonen und Sulfinsäureestern ms möglich sein. Die Massenspektren der Isomere **64** und **67** ermöglichen keine eindeutige Zuordnung, da sie sich hinsichtlich ihres Fragmentierungsmusters kaum unterscheiden. Doch fällt auf, daß bei **67** bei *m/z* 254 ($M - OCH_3$), bei *m/z* 237 (M - SO) und *m/z* 222 ($M - SOCH_3$) Fragment-Ionen außergewöhnlich hoher Intensität erscheinen, während bei **64** der Molpeak stark hervortritt und nur hier ein Fragment-Ion bei *m/z* 270 ($M - CH_3$) erscheint.

4.8 REAKTIONEN DES 5-AMINO-THIOCHROMON-1,1-DIOXIDES **31a** MIT ETHYLENDIAMIN, GUANIDIN, HYDRAZIN, HYDROXYLAMIN UND SULFAMID

Durch Reaktion des Sulfons **31a** mit Nukleophilen wie Ethylendiamin, Hydrazin, Hydroxylamin oder Sulfamid war die Bildung von 1,4-Diazepinen, Pyrazolen, Isoxazolen und 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxiden zu erwarten. Überraschenderweise entstand aber bei der Umsetzung in absolutem Methanol nur die Chinolon-5-sulfinsäure **55a**. Mit einer Außnahme: **31a** reagierte mit Hydrazin zum bekannten Pyrazol **69**[70].

Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten könnte seine Erklärung in der Bildung des thermodynamisch stabileren π-Überschuß-Aromaten finden. In allen anderen Fällen ist die Angriffsgruppe zugleich Abgangsgruppe unter Bildung eines aromatisierungsfähigen Chinolons.



Formelschema 26

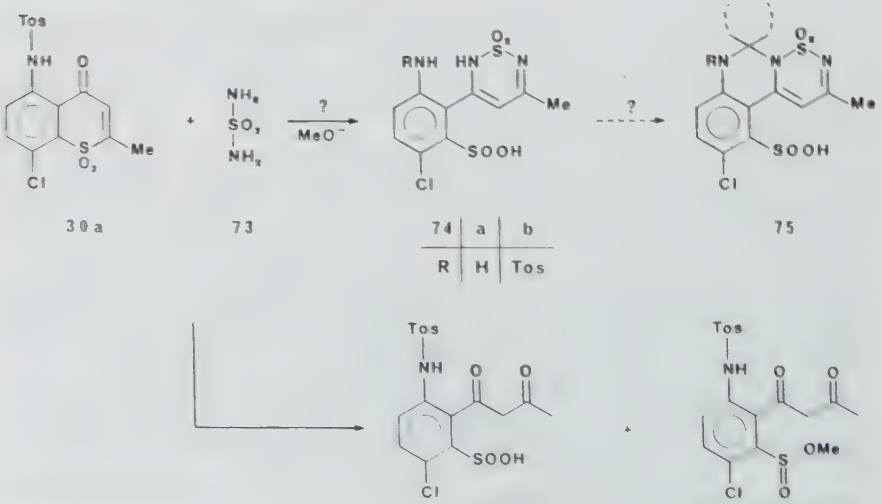
Die Bildung des Pyrazols **69** wäre auch aus dem Chinolon **52a**[47] denkbar, ein Weg auf dem **69** erstmals von STERNBACH et al.[70] dargestellt wurde. Doch ein Versuch, bei dem das Chinolon **52a** unter gleichen Bedingungen wie **31a** mit Hydrazin umgesetzt wurde, lieferte das unveränderte Edukt.

Das DC von **69** zeigte überraschenderweise bei Entwicklung in einem Chloroform/Aceton-Gemisch zwei Flecke, in einem Chloroform/Methanol-Gemisch jedoch nur einen Fleck. Intramolekulare MANNICH-Reaktionen von **69** mit aktivierten Ketonen unter Bildung eines Aminals sind bereits beschrieben[71]. Der Verdacht, daß sich Aceton mit **69** zum Pyrazolo[1,5-c]chinazolin **70** umgesetzt haben könnte, ließ sich durch ein unabhängiges Experiment bestätigen. Bereits bei Raumtemperatur setzte sich **69** quantitativ

zu **70** um. In analoger Weise reagierte **69** mit Cyclohexanon bzw. 2-Adamantanon zur Spiro-Verbindung **71** bzw. **72**. Ein nitrosubstituiertes Derivat von **71** soll Patentangaben zufolge nur geringe analgetische Wirkung aufweisen[72].

4.9 VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG EINES 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-1,1-DIOXIDES **74b**

Da sich ein 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-1,1-dioxid **74a** aus **31a** und Sulfamid (**73**) nicht darstellen ließ, wurde die Tosyl-Verbindung **30a** für weitere Versuche gewählt, da hier die Basizität am Stickstoff herabgesetzt ist, wodurch der Ringschluß zum Chinolon erschwert und die Chance einer Cyclisierung zu **74b** größer sein sollte. Die Synthese von **74** plante ich, um intramolekulare Ureidoalkylierungsreaktionen (**74** → **75**) studieren zu können.



Formelschema 27

76 77

Bei Umsetzung der Tosyl-Verbingung **30a** und Sulfamid (73) erhielt ich ein Gemisch, wie es auch bei der Umsetzung von **30a** mit Natriummethanolat entstand. Das Hauptprodukt war vermutlich die Sulfinsäure **76**, die jedoch nicht in reiner Form spektroskopisch charakterisiert werden konnte. Als Nebenprodukt konnte der Sulfinsäuremethylester **77** isoliert werden. Ein Versuch, **74b** durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in eine ethanolische Lösung von **30a** und Sulfamid zu synthetisieren, gelang nicht[73].
Der Ester **77** zeigt im Kernresonanzspektrum drei Signale für die Methyl-Protonen bei 3.59, 2.40 und 1.78 ppm. Ein AB-System der Methylen-Protonen bei 3.66 und 3.12 ppm wird mit einer Kopplungskonstante von 16 Hz registriert.

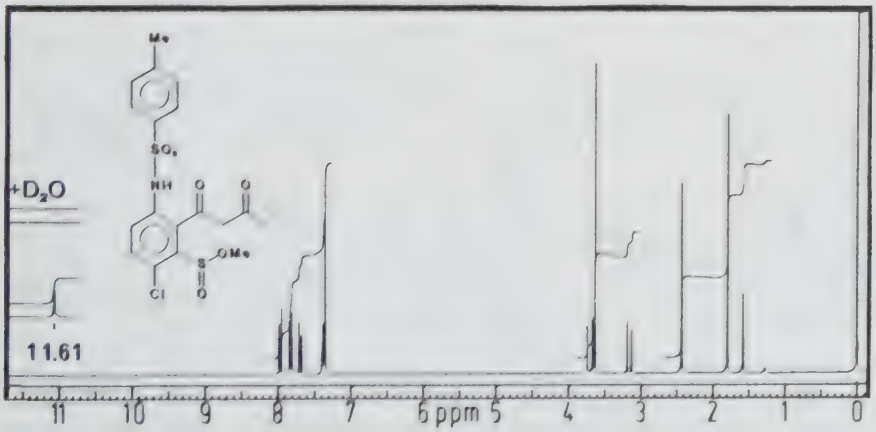
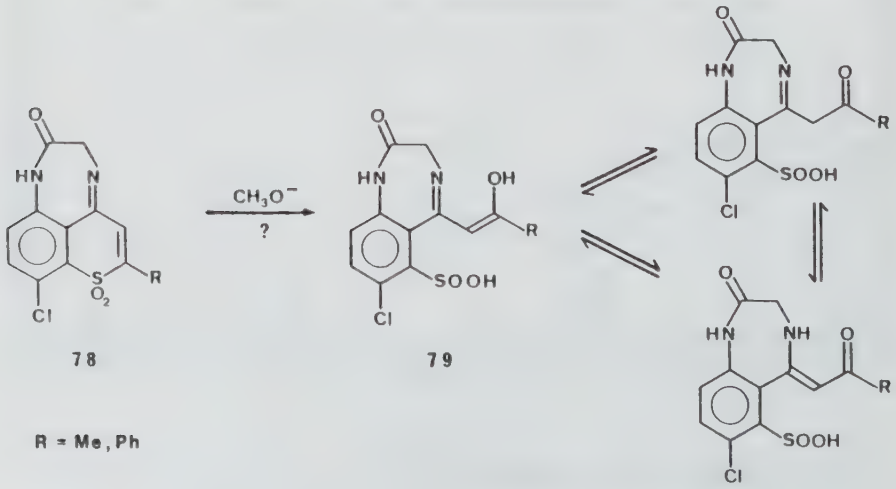


Abb. 29: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **77** in $CDCl_3$

5 SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPINEN

1,4-Benzodiazepine des Typs **79**, die in 5-Stellung einen 2-Hydroxy-1-propenyl- bzw. β-Hydroxy-styryl-Rest tragen, sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Ihre Darstellung könnte durch Ringöffnung aus den Thiopyranobenzodiazepinen **78** mit Methanolat gelingen.

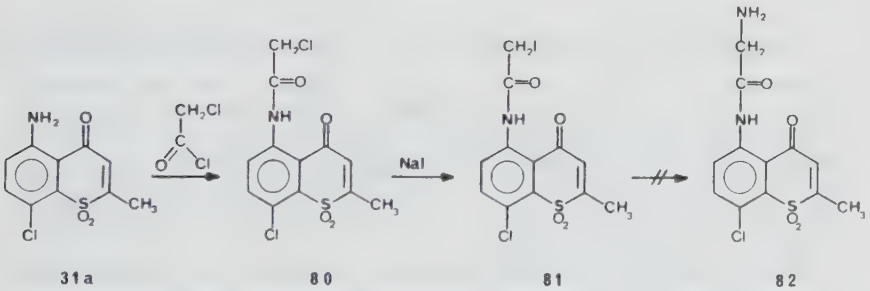
Die Darstellung von **78** sollte in Anlehnung an ein klassisches Verfahren zur Darstellung von 1,4-Benzodiazepinen[74] erfolgen, das sich auch zur Synthese benzanellierter Thiopyranobenzodiazepine bewährt hat[75].



Formelschema 28

5.1 DARSTELLUNG DER ACETYLIERTEN THIOCHROMONE **80, 81** UND **83 - 85**

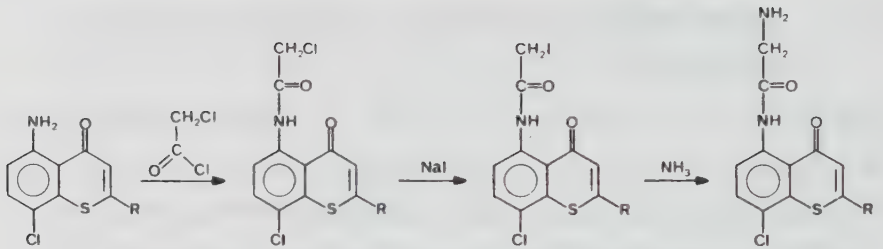
Als Ausgangsprodukt wählte ich das Thiochromon **31a**, dessen Schwefel bereits in oxidierter Form vorliegt. Durch Chloracetylierung von **31a** und Cl/I-Austausch nach FINKELSTEIN[76] ließ sich die Iodacetamido-Verbindung **81** in hoher Ausbeute darstellen. Doch gelang weder mit wäßrigem Ammoniak im 2-Phasen-System noch mit flüssigem Ammoniak die Überführung in das Aminosäureamid **82**. Offenbar greift Ammoniak bevorzugt am Thiopyran-Ring an und läßt eine wasserlösliche Verbindung entstehen.



31a **80** **81** **82**

Formelschema 29

Die Synthese der Aminoacetamido-Verbindungen **85a** und **b** war dagegen ausgehend vom Thiochromon **26a** bzw. **b** erfolgreich, wobei die Chloracetylierungs- und Iodaustausch-Reaktion in hohen Ausbeuten erfolgte, während die Kondensation mit NH_3 nur mäßige Ausbeuten ergab (*Formelschema 30*).



26,83-85	a	b
R	Me	Ph

Formelschema 30

5.2 DARSTELLUNG VON THIOPYRANO[4,3,2-ef][1.4]BENZODIAZEPINEN **86**

Der Ringschluß zu den Diazepinen **86a** und **b** gelang in wasserfreiem Pyridin unter Zusatz von Pyridinhydrochlorid.

In den IR-Spektren von **86a** bzw. **b** treten starke Carbonylbanden bei 1695 bzw. 1690 cm^{-1} auf.

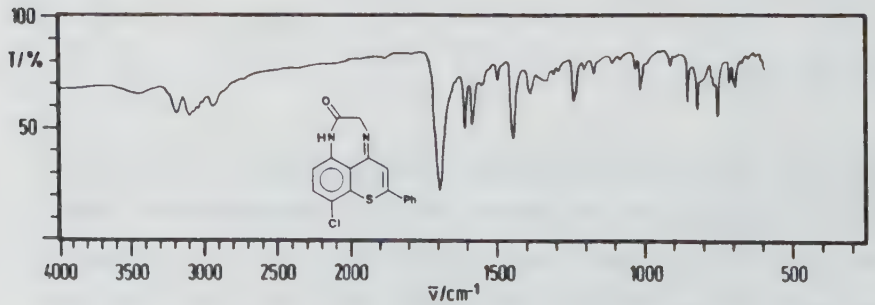
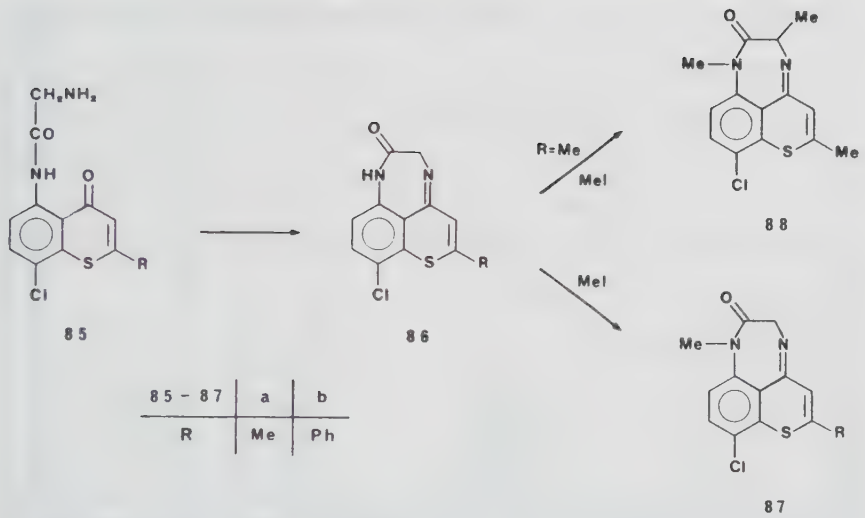


Abb. 26: IR-Spektrum von **86b** in KBr



Formelschema 31

Im NMR-Spektrum von **86a** (*Abbildung 27*) wird ein verbreitertes Singulett für die Methylen-Protonen bei 4.09 ppm registriert. Die Protonen der 2-Methyl-Gruppe koppeln mit dem Proton in 3-Position, das als Quartett bei 6.74 ppm erscheint (J = 1 Hz). Im Spektrum der Phenyl-Verbindung **86b** fällt die paramagnetische Verschiebung des H-3-Singuletts um 0.46 ppm gegenüber **86a** auf.

Das Massenspektrum von **86a** zeigt den erwarteten Molpeak bei *m/z* 264. Fragment-Ionen hoher Intensität erscheinen bei *m/z* 249 (M - CH_3) und bei *m/z* 235 (M - H - CO).

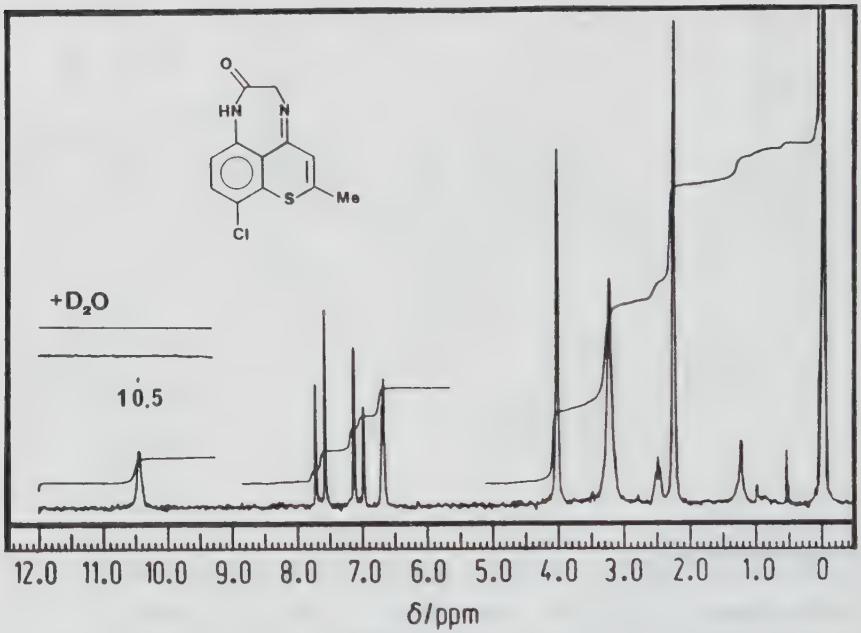


Abb. 27: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **86a** in[D_6]DMSO

5.3 METHYLIERUNGSPRODUKTE VON **86**

Die 1,4-Benzodiazepine **86a** und **b** ließen sich mit Methyliodid zu **87a** bzw. **b** methylieren. Wurde ein Überschuß an Methanolat verwendet, so erfolgte bei **86a** auch eine Methylierung in der 5-Position unter Bildung von **88** (*Formelschema 31*).

Die Kernresonanzspektren von **87a** bzw. **b** zeigen Singuletts für die N-CH_3-Gruppe bei 3.33 bzw. 3.37 ppm. Die Methylen-Protonen werden im Bereich von 3.7 - 4.8 ppm als AB-System (J = 11 Hz)

aufgezeichnet. Im Gegensatz dazu werden für die Methylen-Protonen der Nor-Verbindungen **86a** und **b** breite Singuletts registriert, d.h. daß sie bei Raumtemperatur nahezu magnetisch äquivalent sind.

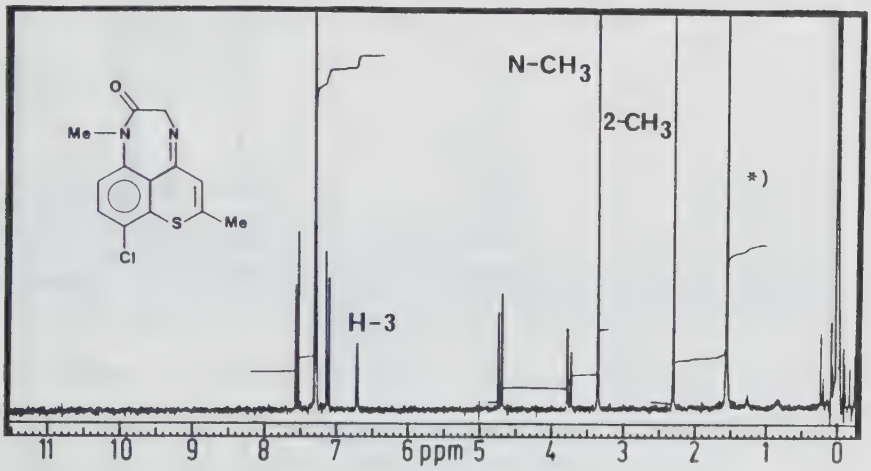


Abb. 28: 250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **87a** in $CDCl_3$, *) Lösungsmittelverunreinigung H_2O

Im IR-Spektrum von **87a,b** fehlt eine NH-Absorption, die Carbonyl-Funktion tritt bei 1690 cm^{-1} auf.

Bei Verbindung **88** ist im NMR-Spektrum (*Abbildung 29*) ein weiteres Signal einer Methyl-Gruppe bei 1.64 ppm zu finden, die als Dublett mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz erscheint. Das Methin-Proton in 5-Stellung wird als Quartett bei 3.67 ppm aufgezeichnet. Das Massenspektrum von **88** zeigt den erwarteten Molpeak bei *m/z* 292.

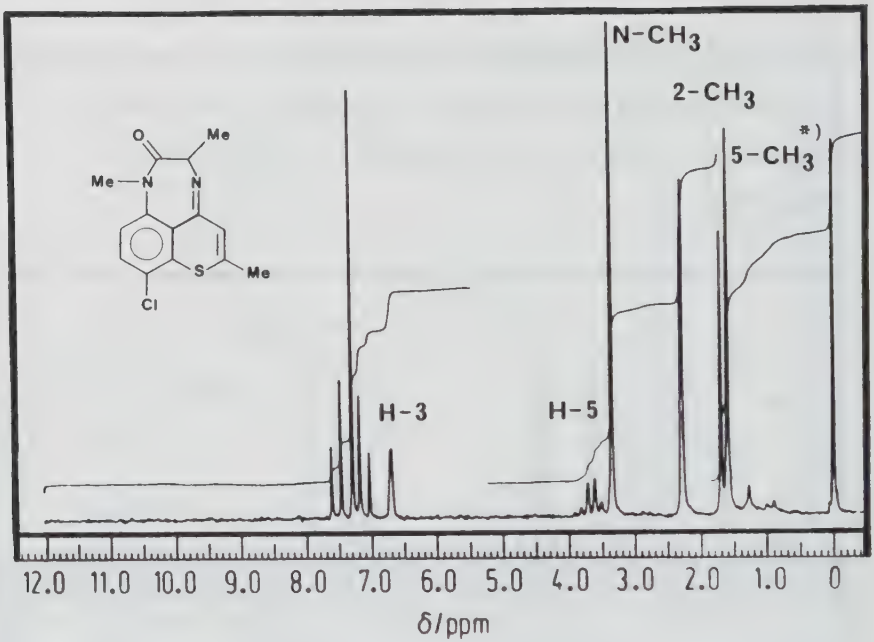


Abb. 29: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **88** in $CDCl_3$, *) durch H_2O aus dem Lösungsmittel überlagert

5.4 ZUR OXIDATION DER THIOPYRANOBENZODIAZEPINE **86b** und **87b**

Bei Versuchen, **86b** bzw. **87b** mit Wasserstoffperoxid in Eisessig in die Sulfone zu überführen, entstanden nur Zersetzungsprodukte. Bei Verwendung von 3-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel und Chloroform als Lösungsmittel wurden die Trioxide **89** und **90** isoliert. S,S-Dioxide **78**, an denen Ringöffnungsreaktionen untersucht werden sollten, ließen sich nicht darstellen, auch nicht bei Einsatz geringerer Mengen an 3-Chlorperbenzoesäure.
Das IR-Spektrum von **89** zeigt neben einer starken Carbonylabsorption bei 1700 cm^{-1} SO_2-Banden bei 1300 und 1150 cm^{-1}. Eine NO-Bande tritt bei 1225 cm^{-1} auf.

86b (R = H)
87b (R = Me)

89 (R = H)
90 (R = Me)

Formelschema 32

Im NMR-Spektrum von **89** wird in [D_6]DMSO für die Methylen-Protonen ein AB-System bei 5.20 und 4.58 ppm (J = 13 Hz) aufgezeichnet. Im Vergleich zu **86b** ist dies eine Tieffeldverschiebung um 0.8 ppm. Bei 7.94 ppm erscheint ein Singulett (H-3). Die paramagnetische Verschiebung um 0.7 ppm gegenüber **86b** ist wie in den Thiopyranochinazolinen **46** durch den Anisotropie-Effekt der N-Oxid-Gruppe bedingt.
Die Elementaranalyse ergibt unter Berücksichtigung eines Dioxan-Einschlusses, der ebenfalls aus dem NMR-Spektrum ersichtlich ist, zutreffende Werte.

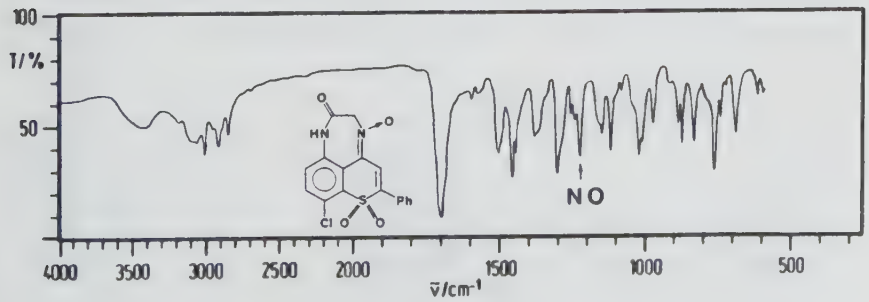


Abb. 30: IR-Spektrum von **89** in KBr

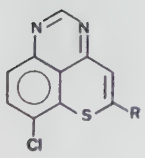
Das N-methylierte Trioxid **90** zeigt im Massenspektrum den erwarteten Molpeak bei *m/z* 388 mit intensivem M-16-Peak[42]. Im IR-Spektrum treten starke SO_2-Banden bei 1310 und 1140 cm^{-1} auf, eine NO-Bande bei 1245 cm^{-1}. Das NMR-Spektrum von **90** zeigt ebenso wie das von **89** paramagnetisch verschobene Signale der Methylen-Protonen. Der Mittelpunkt dieses AB-Systems liegt im Vergleich zu **87b** um 0.45 ppm tieffeldverschoben. Im aromatischen Bereich werden zwei Multipletts bei 7.5 und 7.7 ppm beobachtet. Nach ihrem Intensitätsverhältnis sind sie jeweils vier Protonen zuzuordnen. Eine eindeutige Zuordnung läßt sich nicht vornehmen, doch könnte entsprechend der Verschiebung der Protonen in den Chinazolinen **46** das Multiplett bei 7.7 ppm den Protonen in 3-,8-, 2'- und 6'-Stellung, das bei 7.5 ppm den Protonen in 9-, 3'-, 4'- und 5'-Stellung zugeordnet werden.

Aus Mangel an Substanz konnte für **90** keine wiederholte Elementaranalyse durchgeführt werden, die erste lag außerhalb der Bereichsgrenzen für den Kohlenstoff-Wert.

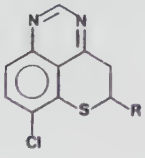
Bei der Umsetzung von **89** mit Natiummethanolat in Methanol entstand ein gelbes Substanzgemisch, aus dem trotz intensiver Bemühung kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

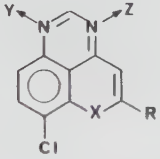
Durch Umsetzung von 5-Aminothiochromonen **26** mit Formamidiniumacetat oder Formamid/Ameisensäure ließen sich Thiopyranochinazoline **39** und ihre 2,3-Dihydro-Derivate **42** darstellen. Durch Oxidation von **39** mit 3-Chlorperbenzoesäure entstanden die Sulfone **44**, deren N-Oxide **45** und **46** und die N-Oxide der Sulfoxide **47** und **48**.



39



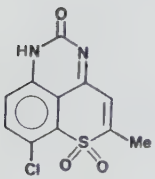
42



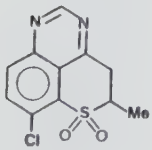
44 - 48

	44	45	46	47	48
X	SO_2	SO_2	SO_2	SO	SO
Y	-	O	-	O	-
Z	-	-	O	-	O

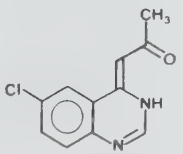
Die N-Oxide sind lichtempfindlich. Beim Bestrahlen des N-6-Oxides **45a** entstand **49**. Das Sulfon **44a** wurde durch Formamid/Ameisensäure zur 2,3-Dihydroverbindung **51** reduziert, mit Natriummethanolat wurde nach Spaltung des Thiopyranringes das Chinazolin **61** gebildet.



49

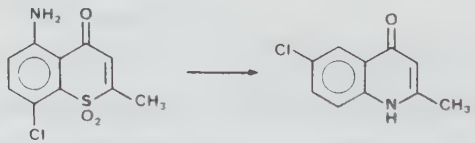


51

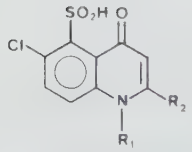


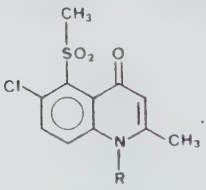
61

Durch Reaktion des Sulfons **31a** in Formamid/Ameisensäure wurde als Hauptprodukt das Chinolon **52a** erhalten. Ein Ringtransformationsmechanismus (NH_3 ist Angriffs- und Abgangsgruppe) konnte experimentell bestätigt werden. Als Zwischenprodukt ließ sich nämlich bei der Umsetzung von **31b** zu **52b** die Sulfinsäure **55b** isolieren. Unter milden Bedingungen ließen sich auch aus den Sulfonen **31a, 35** und **58** mit Natriummethanolat die Sulfinsäuren **55a, 56** und **60** in zum Teil hohen Ausbeuten darstellen.
Die Sulfinsäuren **55** und **56** spalten unter Säurekatalyse sehr leicht SO_2 ab. Mit Methyliodid ließen sie sich in die Sulfone **62** und **63** überführen, mit Diazomethan entstand aus **55a** der Sulfinsäuremethylester **67**.

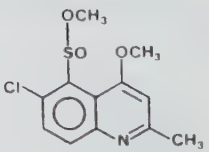


31a **52a**





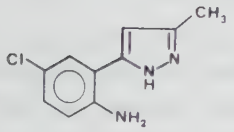
62 (R = H)
63 (R = CH_3)



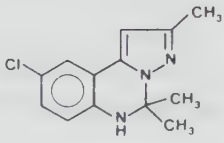
67

	55a	55b	56
R_1	Me	Ph	Me
R_2	H	H	Me

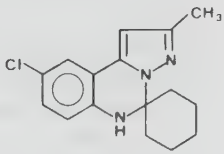
Versuche, das Sulfon **31a** mit Nukleophilen wie Sulfamid, Ethylendiamin, Guanidin und Hydroxylamin umzusetzen, führten stets zur Bildung der Sulfinsäure **55a**. Mit Hydrazin entstand dagegen das Pyrazol **69**, für das intramolekulare MANNICH-Reaktionen mit Ketonen zu Pyrazolo[1,5-c]chinazolinen **70 - 72** beschrieben werden.



69

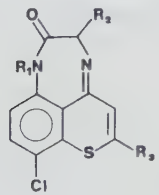


70



71

Durch Cyclisierung der Acetamido-thiochromone **85** in Pyridin sind Thiopyrano[1,4]benzodiazepine **86** darstellbar, die sich mit Methyliodid in 5- und 7-Position zu **87** und **88** methylieren ließen. Durch Oxidation von **86b** und **87b** mit 3-Chlorperbenzoesäure entstanden die Trioxide **89** und **90**.



	86a	86b	87a	87b	88
R_1	H	H	Me	Me	Me
R_2	H	H	H	H	Me
R_3	Me	Ph	Me	Ph	Me

7 EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 ALLGEMEINE ANGABEN

SCHMELZPUNKTE: Linström, nicht korrigiert.

IR-SPEKTREN: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297, KBr-Preßlinge.

MASSEN-SPEKTREN: CH-7A Finnigan-MAT Bremen, Ionisierungsenergie 70 eV; MAT 711 und CH-5D, Ionisierungsernergie 80 eV.

UV/VIS-SPEKTREN: Varian Techtron 635

^{1}H-NMR-SPEKTREN: Bruker-Geräte WP-60, WM-250 und WH-270. Die chemischen Verschiebungen sind in der δ_{TMS}-Skala in ppm angegeben. († = [D_6]DMSO wasserfrei)

ELEMENTARANALYSEN: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B und C.

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 "Merck", Art.-Nr. 5554, Laufstrecke 15 - 16 cm

Fließmittel:
FM I = Toluol/Ethylacetat 70 + 30
FM II = Aceton/Chloroform 30 + 60
FM III = Aceton/Chloroform 20 + 80
FM IV = Chloroform
FM V = Chloroform/Methanol 80 + 20

Detektion: UV-Fluoreszenz oder Fluoreszenzlöschung, Universal-UV-Lampe Typ TL 900, 254 und 350 nm der Firma Camag.
* Fluoreszenz bei 254 nm

SÄULENCHROMATOGRAPHIE: Es wurden folgende Säulen verwendet (Innendurchmesser in mm/Füllhöhe in cm/Adsorbens):
Säule I = 10 / 30 / 15 g Kieselgel
Säule II = 12 / 20 / 10 g Kieselgel
Säule III = 12 / 20 / 20 g Aluminiumoxid
Säule IV = 20 / 40 / 62 g Kieselgel
Säule V = 25 / 23 / 62 g Kieselgel
Säule VI = 25 / 45 / 12 g Kieselgel

Der Rückstand wurde in dem zur SC verwendeten Lösungsmittel gelöst (Säule I - III bis zu 4 ml, Säule IV - VI bis zu 15 ml). War der Rückstand nicht vollständig zu lösen, wurde mit 1 - 3 g Kieselgel versetzt und i.Vak. das Lösungsmittel abgezogen, so daß ein streufähiges Pulver resultierte. Dieses Pulver bzw. die Lösung wurde auf die Säule gebracht, die mit einer Aufschlämmung von Kieselgel bzw. Aluminiumoxid beschickt war. Die Tropfgeschwindigkeit betrug ca. 25 Tropfen/min (Säule I - III) bzw. 50 Tropfen/min (Säule IV - VI). Die nach dc Prüfung einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt.

Adsorbens: Kieselgel 60 für die SC "Merck", Art.-Nr. 7734, Korngröße 0.063 - 0.200 mm. Aluminiumoxid 90 (neutral) für die SC "Merck", Art.-Nr. 1077, Aktivitätsstufe I, Korngröße 0.063 - 0.200 mm.

Lösungsmittel: Ethanol (benzinvergällt), Petrolether (Siedebereich 40 - 60 °C)

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft. Besonderer Dank gebührt Frau A.Siebenbaum und Herrn R.Peetsch für die tatkräftige Unterstützung bei der Bedienung des HPLC-Gerätes. Herrn J.Lindemann danke ich für seine Hilfe bei der Diskussion von Massenspektren.

7.2 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)

AAV 1: AAV zur Darstellung der 5-Tosylamido-thiochromone **29a, b**

Eine Suspension von 41 mmol 5,8-Dichlor-thiochromon **28a** bzw. **b**, 100 mmol p-Toluolsulfonamid, 100 mmol wasserfreiem Natriumacetat und 0.2 g Kupferbronze in 75 ml Nitrobenzol wurde bei 180 - 190 °C die angegebene Zeit erhitzt. Nach Wasserdampfdestillation wurde der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen, in Aceton suspendiert, abgesaugt und der Rückstand aus Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

AAV 2: AAV zur Darstellung der 5-Tosylamido-thiochromon-1,1-dioxide **30a, b**

Zu einer Lösung von 26 mmol 5-Tosylamido-thiochromon **29a** bzw. **b** in 100 ml siedendem Eisessig wurden im Verlauf von 90 min 20 ml einer 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung getropft. Nach weiterem Erhitzen (30 min) wurde die Lösung mit heißem Wasser bis zur Trübung versetzt. Nach 12 h wurde abgesaugt.

AAV 3: AAV zur Darstellung der 5-Amino-thiochromone **26a, b; 31a, b; 34; 35** *und des 5-Amino-thiochromanons* **38**

Die 5-Tosylamido-thiochromone **29a, b; 30a, b; 32, 33** bzw. das Thiochromanon **37** wurden mit der 10fachen Gewichtsmenge konzentrierter Schwefelsäure auf die angegebene Temperatur unter Rühren erwärmt. Nach 15 - 30 min wurde die Lösung auf die 10-fache Gewichtsmenge Eis/Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 4: AAV zur Darstellung der Thiopyranochinazoline **39a, b**

Methode **A**: 1.3 mmol 5-Amino-thiochromon **26a** bzw. **b** wurden in 4 ml Formamid/Ameisensäure (3 + 1) bei 150 - 190 °C bis zu 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand nach dem

Trocknen in Chloroform aufgenommen und sc (Kieselgel/Chloroform).

Methode **B**: Eine Verreibung von 5-Amino-thiochromon **26a** bzw. **b** und Formamidinium-acetat (10fache Gewichtsmenge) wurde 1 - 2 h auf 160 - 180 °C erhitzt, der Schmelzkuchen in 250 ml Wasser suspendiert, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus dem angegebenem Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 5: AAV zur Darstellung der Sulfinsäuren **55a, b; 56** *und* **60**

Zu einer Lösung von 1 mmol Thiochromon **31a, b; 35** bzw. **58** in 40 ml absol. Methanol wurde unter Rühren eine Lösung von 28 - 46 mg (1,2 - 2 mmol) Natrium in 10 ml absol. Methanol getropft. Nach 30 - 60 min wurde die Lösung i. Vak. zur Trockene eingeengt, mit 20 ml Wasser versetzt und 2mal mit 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit 3proz. Salzsäure (**55a , b; 60**) bzw. 5proz. Essigsäure (**56**) vorsichtig angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt.

AAV 6: AAV zur Darstellung der 5-Methylsulfonyl-4-chinolone **62** *und* **63**

Zu einer Lösung von 1 mmol 5-Amino-thiochromon **31a** bzw. **35** in 40 ml absol. Methanol wurde unter Rühren eine Lösung von 30-41 mg (1.3 -1.8 mmol) Natrium in 10 ml absol. Methanol getropft. Nach 30 min wurde die Lösung i. Vak. zur Trockene eingeengt, der Rückstand in 3 ml Dimethylformamid aufgenommen und mit 0.5 ml Methyliodid versetzt. Nach 1 h wurde i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 25 ml Chloroform aufgenommen und mit je 2o ml Wasser und 5proz. Natriumthiosulfat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und sc gereinigt.

AAV 7: AAV zur Darstellung der 5-Chloracetamido-thiochromone **80** *und* **83a, b**

Zu einer Suspension von 5 mmol 5-Amino-thiochromon **26a, b** bzw. **31a** und 1.0 g Kaliumcarbonat in 40 ml absol. Dioxan wurden

5.3 mmol Chloracetylchlorid in 10 ml absol. Dioxan innerhalb von 20 min unter Rühren und Rückfluß getropft. Nach 1 - 2 h wurde filtriert. Beim Erkalten ausfallende Nadeln wurden abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

AAV 8: AAV zur Darstellung der Iodacetamido-thiochromone **81** *und* **84a, b**

4 mmol 5-Chloracetamido-thiochromon **80** bzw. **83a, b** wurden in einer Soxhlet-Apparatur mit einer Lösung von 1.5 g wasserfreiem Natriumiodid in 250 ml Aceton 35 h extrahiert. Der beim Erkalten fallende Niederschlag (**84a, b**) wurde abgesaugt, mit Wasser und 1proz. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, getrocknet und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

AAV 9: AAV zur Darstellung der 5-Aminoacetamido-thiochromone **85a , b**

4 mmol 5-Iodacetamido-thiochromon **84a** bzw. **b** wurden mit 20 ml flüssigem Ammoniak im Autoklaven 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Abdunsten des Ammoniaks wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Methanol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert.

Die Beschreibung der Substanzen erfolgt in Reihenfolge des theoretischen Teils.

7.3 5,8-DICHLOR-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (**28b**)

Zu 200 g PPA wurde unter Rühren bei 80 - 90 °C eine Lösung von 18.0 g (100 mmol) 2,5-Dichlor-thiophenol[29] in 21.1 g (110 mmol) Benzoylessigsäureethylester getropft. Nach 2stdg. Erhitzen bei 100 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 1 l Eis/Wasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nach behandeln mit 50 ml kaltem Ether wurde der verbleibende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 176 °C, Ausb. 6.4 g (21 % d.Th.). DC (FM I): **27** RF = 0.73, **28b** RF = 0.64.

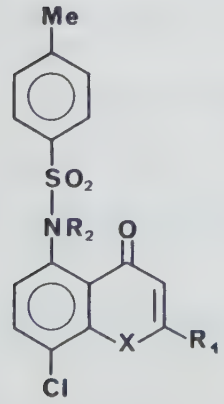
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1635 (CO).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 306/308/310 (54/36/7, M^{+}).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.8 - 7.4 (m, 7H, aromat.), 7.18 (s, 1H, H-3).

$C_{15}H_8Cl_2OS$ (307.2)	Ber.	C 58.7	H 2.62
	Gef.	C 58.4	H 2.25

7.4 TOSYLIERTE THIOCHROMONE UND DEREN 1,1-DIOXIDE



	29a	29b	32	30a	30b	33
X	S	S	S	SO_2	SO_2	SO_2
R_1	Me	Ph	Me	Me	Ph	Me
R_2	H	H	Me	H	H	Me

N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-4-METHYL-BENZOLSULFONAMID (**29a**)

Aus 10.0 g **28a**[25] nach AAV 1 bei 180 °C (4 h). Gelbe Kristalle vom Schmp. 211 °C (Eisessig), Ausb. 10.1 g (65 % d.Th.). DC (FM IV): **28a** RF = 0.21, **29a** RF = 0.13*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610 (CO), 1360 und 1160 (SO_2).

MS (160 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 379/381 (100/44, $M^{\cdot+}$).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.3 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.9 - 7.1 (m, 6H, aromat.), 6.75 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 2.45 (d, J = 1 Hz, 3H, 2-CH_3), 2.35 (s, 3H, 4 -CH_3).

$C_{17}H_{14}ClNO_3S_2$ (379.8)	Ber.	C 53.8	H 3.71	N 3.7
	Gef.	C 53.6	H 3.54	N 3.7

N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-4-METHYL-BENZOLSULFONAMID (**29b**)

Aus 12.6 g **28b** nach AAV 1 bei 190 °C (10 h). Gelbe Kristalle vom Schmp. 176 - 178 °C (Eisessig/Wasser), Ausb. 14.5 g (80 % d.Th.). DC (FM IV): **28b** RF = 0.3, **29b** RF = 0.18.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1605 (CO), 1365 und 1160 (SO_2).

MS (100 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 441/443 (98/43, $M^{\cdot+}$).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.4 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.9 - 7.2 (m, 11H, aromat.), 7.15 (s, 1H, H-3), 2.37 (s, 3H, CH_3).

$C_{22}H_{16}ClNO_3S_2$ (441.9)	Ber.	C 59.8	H 3.65	N 3.2
	Gef.	C 59.5	H 3.37	N 3.2

N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-N,4-DIMETHYL -BENZOLSULFONAMID (**32**)

1.2 g (3.2 mmol) **29a** wurden in 150 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe

von 6.0 g Kaliumcarbonat und 0.5 g (4.0 mmol) Dimethylsulfat wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt und dann 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat i.Vak. zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und 2mal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. zur Trockene eingeengt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 144.5 °C, Ausb. 1.1 g (92 % d.Th.). DC (FM I): **29a** RF = 0.57; **32** RF = 0.38.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1635 (CO), 1345 und 1155 (SO_2).

MS (240 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 393/395 (9/4.5, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.7 - 7.1 (m, 6H, aromat.), 6.64 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3.26 (s, 3H, N-CH_3), 2.42 (bs, 6H, 2-CH_3, 4 -CH_3).

$C_{18}H_{16}ClNO_3S_2$ (393.9)	Ber.	C 54.9	H 4.09	N 3.6
	Gef.	C 54.7	H 3.92	N 3.5

N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-4-METHYLBENZOLSULFONAMID-1,1-DIOXID (**30a**)

Aus 10.0 g **29a** nach AAV 2. Gelbe Nadeln aus Ethanol vom Schmp. 180 - 181 °C, Ausb. 9.5 g (88 % d.Th.). DC (FM IV): **30a** RF = 0.21*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1660 (CO), 1615, 1375, 1320, 1160 (SO_2).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 411/413 (42/20, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 11.9 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.0 - 7.3 (m, 6H, aromat.), 6.81 (q, J = 2 Hz, 1H, H-3), 2.36 (s, 3H, 4 -CH_3), 2.33 (d, J = 2 Hz, 3H, 2-CH_3).

$C_{17}H_{14}ClNO_5S_2$ (411.9)	Ber.	C 49.6	H 3.43	N 3.4
	Gef.	C 49.4	H 3.31	N 3.6

N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-4-METHYL-BENZOLSULFONAMID-1,1-DIOXID (**30b**)

Aus **29b** nach AAV 2. Gelbe Nadeln vom Schmp. 188 - 190 °C (EtOH/Wasser), Ausb. 80 % d.Th. DC (FM IV): **30b** RF = 0.28*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1635 (CO), 1610 (C=C), 1370 (SO_2N), 1310 und 1155 (SO_2).

MS: *m/z* (rel./Int.) = 473/475 (32/14, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 12.0 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.1 - 7.3 (m, 11H, aromat.), 6.71 (s, 1H, H-3), 2.39 (s, 3H, CH_3).

$C_{22}H_{16}ClNO_5S_2$ (473.9) Ber. C 55.8 H 3.40 N 3.0
Gef. C 55.5 H 3.23 N 3.0

N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-N,4-DIMETHYL -BENZOLSULFONAMID-1,1-DIOXID (**33**)

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.54 mmol) **32** in 100 ml Chloroform wurde unter Rühren eine Lösung von 1.3 g (6.1 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 50 ml Chloroform getropft. Nach 2 h wurde 3mal mit je 100 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. zur Trockene eingeengt und der Rückstand aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Gelbe Würfel vom Schmp. 196 °C, Ausb. 1.0 g (92 % d.Th.). DC (FM I): **33** RF = 0.49.

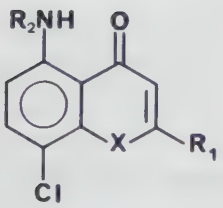
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1675 (CO), 1340 (SO_2N), 1310 und 1150 (SO_2).

MS (140 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 425/427 (4/2, M^+), 270/272 (100/39).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.7 - 7.0 (m, 6H, aromat.), 6.44 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3.23 (s, 3H, N-CH_3), 2.42 (s, 3H, 4 -CH_3), 2.38 (d, J = 1 Hz, 3H, 2-CH_3).

$C_{18}H_{16}ClNO_5S_2$ (425.9) Ber. C 50.8 H 3.79 N 3.3
Gef. C 50.9 H 3.72 N 3.3

7.5 5-AMINO-THIOCHROMONE UND DEREN 1,1-DIOXIDE



	26a	26b	34	31a	31b	35
X	S	S	S	SO_2	SO_2	SO_2
R_1	Me	Ph	Me	Me	Ph	Me
R_2	H	H	Me	H	H	Me

5-AMINO-8-CHLOR-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (**26a**)

Aus 5.0 g (13 mmol) **29a** nach AAV 3 bei 70 °C (30min). Gelbe Nadeln aus EtOH/Wasser vom Schmp. 182.5 °C (Lit.[25]: 179 - 180 °C (EtOH)), Ausb. 2.8 g (95 % d.Th.). DC (FM I): **29a** RF = 0.57, **26a** RF = 0.38.

5-AMINO-8-CHLOR-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (**26b**)

Aus 13 mmol **29b** nach AAV 3 bei 70 °C (30 min). Gelbe Nadeln aus EtOH/Wasser vom Schmp. 164 °C (Lit.[25]: 162 °C bzw. 156 - 158 °C (EtOH)), Ausb. 95 % d.Th. DC (FM I): **29b** RF = 0.65, **26b** RF = 0.47.

5-AMINO-8-CHLOR-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON-1,1-DIOXID (**31a**)

Aus 5.0 g (12 mmol) **30a** nach AAV 3 bei 40 °C (15 min). Orange Nadeln (Aceton/Wasser) vom Schmp. 179 °C. Ausb. 2.8 g (90 % d.Th.). DC (FM I): **30a** RF = 0.57*, **31a** RF = 0.35 .

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440 und 3310 (NH_2), 1660, 1620, 1295 und 1145 (SO_2).

MS (120 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 257/259 (100/38, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.36 und 6.81 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-6), 6.95 (bs, 2H, NH_2, austauschbar), 6.37 (q, J = 2 Hz, 1H, H-3), 2.38 (d, J = 2 Hz, 3H, CH_3).

$C_{10}H_8ClNO_3S$	(257.7)	Ber.	C 46.6	H 3.13	N 5.4
		Gef.	C 46.5	H 2.96	N 5.3

5-AMINO-8-CHLOR-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON-1,1-DIOXID (**31b**)

Aus 1.0 g (2 mmol) **30b** nach AAV 3 bei 40 °C (5 min); aus Aceton/Wasser orange Nadeln vom Schmp. 227 °C, Ausb. 0.6 g (88 % d.Th.). DC (FM I): **30b** RF = 0.65*, **31b** RF = 0.39.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440 und 3310 (NH_2), 1635 (CO), 1610 (C=C), 1300 und 1150 (SO_2).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 319/321 (100/38, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.9 - 7.2 (m, 5H, aromat.), 7.36 und 6.80 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-6), 6.9 (bs, 2H, NH_2, austauschbar), 6.63 (s, 1H, H-3).

$C_{15}H_{10}ClNO_3S$	(319.8)	Ber.	C 56.3	H 3.15	N 4.4
		Gef.	C 56.3	H 2.91	N 4.3

8-CHLOR-2-METHYL-5-METHYLAMINO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (**34**)

Aus 45 mg (0.1 mmol) **32** nach AAV 3 bei 50 °C (15 min). Gelbe Nadeln (Ligroin) vom Schmp. 146 °C, Ausb. 16 mg (58 % d.Th.). DC (FM I): **32** RF = 0.38, **34** RF = 0.51.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3230 (NH), 2900 (CH_3), 1625 (CO).

MS (35 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 239/241 (100/40, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 10.1 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.41 und 6.55 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-6), 6.69 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 2.96 (d, J = 5 Hz, 3H, N-CH_3, nach Austausch s), 2.45 (d, J = 1 Hz, 3H, 2-CH_3).

$C_{11}H_{10}ClNOS$	(239.7)	Ber.	C 55.1	H 4.20	N 5.8
		Gef.	C 55.2	H 4.22	N 5.9

8-CHLOR-2-METHYL-5-METHYLAMINO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON-1,1-DIOXID (35)

Aus 0.9 g (2.1 mmol) **33** nach AAV 3 bei 40 °C (15 min). Aus Aceton/Wasser orange Nadeln vom Schmp. 160 - 161 °C, Ausb. 550 mg (97 % d.Th.). DC (FM I): **33** RF = 0.49, **35** RF = 0.48.

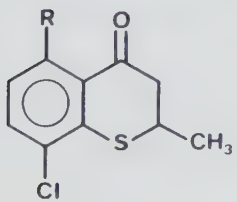
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3290 (NH), 1665 (CO), 1610 (C=C), 1300 und 1145 (SO_2).

MS (100 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 271/273 (100/34, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.75 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.49 und 6.91 (AB, J = 10 Hz, je 1H, H-7, H-6), 6.37 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H-3), 3.00 (d, J = 5 Hz, 3H, N-CH_3, nach Austausch s), 2.38 (d, J = 1.5 Hz, 3H, 2-CH_3).

$C_{11}H_{10}ClNO_3S$	(271.7)	Ber.	C 48.6	H 3.71	N 5.2
		Gef.	C 48.6	H 3.56	N 5.2

7.6 THIOCHROMANONE 36 - 38



	36	37	38
R	Cl	NHTos	NH_2

5,8-DICHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (36)

In Anlehnung an eine Vorschrift [34a] wurden 11.2 g (50 mmol) 3-Iodbuttersäuremethylester [33], 9.0 g (50 mmol) 2,5-Dichlorthiophenol [29] und 3.24 g (60 mmol) Natriummethanolat in 50 ml

absol. Methanol 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 200 ml Wasser wurde 3mal mit 200 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde i.Vak. zur Trockene eingeengt, der Rückstand mit 60 ml konz. Schwefelsäure aufgenommen und 24 h stehengelassen. Dann wurde auf Eis/Wasser gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Nach sc Reinigung (Säule V, Toluol) farblose Kristalle (Petrolether) vom Schmp. 37 - 38 °C, Ausb. 3.5 g (28 % d.Th.). DC (FM I): **36** RF = 0.57* (erstmals erwähnt in Lit.[34b]).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1695 (CO).

MS (40 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 246/248/250 (28/19/4, $M^{+\cdot}$).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.35 und 7.15 (AB, J = 8 Hz, je 1H, H-6, H-7), $ABMX_3$-System 3.70 - 3.58 (M-Teil, 1H, H-2), 3.03 und 2.83 (AB-Teil, J_{AB} = 15 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 12 Hz, je 1H, H_2-3), 1.48 (X_3-Teil, J_{MX} = 7 Hz, 3H, CH_3).

$C_{10}H_8Cl_2OS$ (247.1) Ber. C 48.6 H 3.26
Gef. C 48.5 H 2.98

N-(8-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-4-METHYL-BENZOLSULFONAMID (**37**)

Eine Suspension von 2.2 g (9 mmol) **36**, 3.5 g p-Toluolsulfonamid, 1.4 g wasserfreiem Natriumacetat und 0.1 g Kupferbronze in 20 ml Nitrobenzol wurde 5 h bei 150 - 160 °C erhitzt. Nach Wasserdampfdestillation wurde der Rückstand sc gereinigt (Säule V, Chloroform; dann Säule II, Toluol). Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 145 - 147 °C, Ausb. 680 mg (20 % d.Th.). DC (FM IV): **36** RF = 0.47*, **37** RF = 0.28*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1640 (CO), 1365 und 1165 (SO_2N).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 381/383 (100/38 , $M^{+\cdot}$).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 11.93 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.74 und 7.26 (AA'XX', je "d", J = 8 Hz, je 2H, Tos), 7.38 und 7.34 (AB, J = 8 Hz, je 1H, H-6, H-7), $ABMX_3$-System:

3.56 - 3.42 (M-Teil, 1H, H-2), 2.99 und 2.78 (AB-Teil, J_{AB} = 16 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 12 Hz, je 1H, H_2-3), 1.43 (X_3-Teil, J_{MX} = 7 Hz, 3H, 2-CH_3), 2.39 (s, 3H, 4 -CH_3).

$C_{17}H_{16}ClNO_3S_2$ (381.9)	Ber.	C 53.5	H 4.22	N 3.7
	Gef.	C 53.7	H 4.17	N 3.5

5-AMINO-8-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON (**38**)

Aus 0.5 g (1.3 mmol) **37** nach AAV 3 bei 30 °C (15 min). Aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 123 - 124 °C, Ausb. 210 mg (70 % d.Th.). DC (FM I): **37** RF = 0.57*, **38** RF = 0.52*.

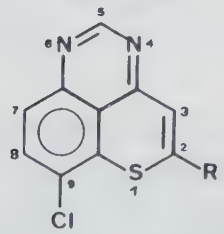
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440 und 3320 (NH_2), 2970, 1625 (breit).

MS (100 °): *m/z* (rel.Int./%) = 227/229 (60/23, $M^{+\cdot}$).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.14 und 6.32 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-6), 6.65 (bs, 2H, NH_2, austauschbar), $ABMX_3$-System: 3.7 - 3.3 (M-Teil, 1H, H-2), 3.1 - 2.5 (AB-Teil, 2H, H_2-3), 1.46 (X_3-Teil, J_{XM} = 7 Hz, 3H, CH_3).

$C_{10}H_{10}ClNOS$ (227.7)	Ber.	C 52.8	H 4.43	N 6.2
	Gef.	C 52.9	H 4.33	N 6.1

7.7 THIOPYRANOCHINAZOLINE **39a,b** und deren Perchlorate **40a,b**



	39a	39b
R	Me	Ph

9-CHLOR-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN (**39a**)

1) Aus 300 mg **26a** nach AAV 4 (Methode A) unter zunächst 30min.

tigem Rühren bei 150 °C, dann 15min. bei 180 °C. Nach SC (Säule I) aus Ligroin gelbe Nadeln vom Schmp. 188 °C, Ausb. 46 mg (15 % d.Th.). DC (FM II): **26a** RF = 0.50, **39a** RF = 0.21*.

2) Aus 3.7 g **26a** nach AAV 4 (Methode B) bei 160 °C (2 h). Nach SC (Säule IV, Chloroform) wurden die dc reinen Fraktionen vereinigt, eingeengt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 189 °C, Ausb. 2.42 g (63 % d. Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1610, 1575, 1555, 1525, 1480, 1435.

MS (80 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 234/236 (100/36, $M^{+\cdot}$), 219/221 (1/0.5), 206/208 (5/3), 198 (14).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 256 (4.46), 300 (3.92), 392 (3.83).

UV (TFA): λmax/nm (log ε) = 264 (4.50), 350 (3.48), 446 (3.82).

60-MHz-^{1}H-NMR (CD_3NO_2): δ/ppm = 8.76 (s, 1H, H-5), 7.79 und 7.56 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 6.87 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 2.43 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_7ClN_2S$	(234.7)	Ber.	C 56.3	H 3.01	N 11.9
		Gef.	C 56.1	H 2.73	N 11.8

Perchlorat von **39a** (**40a**): 25 mg **39a** wurden in 2 ml Chloroform mit einem Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt. Der Niederschlag wurde aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Feine orange Nadeln vom Schmp. 203 °C (Zers.).

60-MHz-^{1}H-NMR (CD_3NO_2): δ/ppm = 8.72 (s, 1H, H-5), 8.29 und 7.93 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.52 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 2.85 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3).

9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN (**39b**)

1) Aus 500 mg **26b** nach AAV 4 (Methode A: 175 - 190 °C, 4 h). Nach SC (Säule IV, Chloroform) aus Ligroin gelbe filzige Nadeln vom Schmp. 189 - 190 °C, Ausb. 375 mg (73 % d.Th.). DC (FM II): **26b** RF = 0.55, **39b** RF = 0.29*.

2) Aus **26b** nach AAV 4 (Methode B: 180 °C, 1 h). Ausb. 92 % d.Th.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1600, 1570, 1550, 1520, 1475.

MS (150 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 296/298 (100/38, M^{+}), 260 (9), 233 (9).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 208 (4.50), 262 (4.37), 295 (4.22), 306 (420, sh), 412 (3.87).

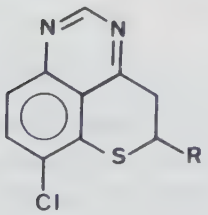
UV (TFA): λmax/nm (log ε) = 265 (4.37), 303 (4.19), 339 (4.20), 349 (4.19, sh), 455 (3.94).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 8.93 (s, 1H, H-5), 7.9 - 7.4 (m, 7H, aromat.), 7.29 (s, 1H, H-3).

$C_{16}H_9ClN_2S$ (296.8)	Ber.	C 64.7	H 3.06	N 9.4
	Gef.	C 64.6	H 2.72	N 9.4

Perchlorat von **39b** (**40b**): Darstellung analog **40a**, Schmp. 255 °C (Zers.).

7.8 2,3-DIHYDRO-THIOPYRANOCHINAZOLINE **42a, b**



	42a	42b
R	Me	Ph

9-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN (**42a**)

160 mg (0.7 mmol) **38** wurden in 4 ml Formamid/Ameisensäure (10 + 1) 2 h bei 150 °C erhitzt. Nach Zusatz von 25 ml Wasser wurde der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und sc (Säule I, Diethylether). Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 102.5 °C, Ausb. 83 mg (50 % d.Th.). DC (FM II): **38** RF = 0.57*, **42a** RF = 0.33*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1585, 1560, 1540, 1480.

MS (60 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 236/238 (100/36, $M^{+\cdot}$), 221/223 (76/27), 207/209 (20/10), 186 (22).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 207 (4.42), 220 (4.24, sh), 247 (4.18), 260 (4.09, sh), 308 (3.23, sh), 360 (3.64).

UV (TFA): λmax/nm (log ε) = 259 (4.08), 283 (4.08), 342 (2.98, sh), 452 (3.53).

UV (H_2SO_4 konz.): λmax/nm (log ε) = 205 (4.43), 229 (4.35), 264 (4.08, sh), 310 (4.06), 375 (3.26), 545 (3.50).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.17 (s, 1H, H-5), 7.78 und 7.70 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), $ABMX_3$-System: 3.74 - 3.63 (M-Teil, 1H, H-2), 3.56 und 3.28 (AB-Teil, J_{AB} = 17 Hz, J_{AM} = 3 Hz, J_{BM} = 11 Hz, H_2-3), 1.57 (X_3-Teil, J_{MX} = 7 Hz, 3H, CH_3).

250-MHz-^{1}H-NMR ([D]TFA): δ/ppm = 9.52 (s, 1H, H-5), 8.35 und 8.04 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 3.92 (q, J = 7 Hz, 1H, H-2), 1.73 (d, J = 7 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_9ClN_2S$	(236.7)	Ber.	C 55.8	H 3.83	N 11.8
		Gef.	C 55.8	H 3.56	N 11.8

9-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN (**42b**)

Die nach sc Reinigung von **39b** (Methode A) **42b** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockene eingeengt. Nach SC über Säule I (Diethylether) aus Pentan blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 162 - 163 °C, Ausb. 20 mg (4 % d.Th.). DC (FM II): **42b** RF = 0.39*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1580, 1545, 1475.

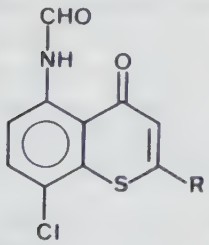
MS (80 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 298/300 (54/18, $M^{+\cdot}$), 265/267 (5/2), 221/223 (14/5).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.19 (s, 1H, H-5), 7.80 und 7.74 (AB, J = 9.5 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.6 - 7.4 (m, 5H, Phenyl), ABM-System: 4.71 (M-Teil, $|J_{AM} + J_{BM}|$ = 16 Hz, 1H, H-2), 3.7 (Schwerpunkt des AB-Teils, J_{AB} = 16 Hz, 2H, H_2-3).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D]TFA): δ/ppm = 9.51 (s, 1H, H-5), 8.4 und 8.0 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.51 (s, 5H, Phenyl), 7.36 (s, 1H, H-3), 4.96 (s, 1H, H-2).

$C_{16}H_{11}ClN_2S$ (298.8)	Ber.	C 64.3	H 3.7	N 9.4
	Gef.	C 64.0	H 3.4	N 9.5

7.9 REAKTIONSPRODUKTE VON **26a,b** MIT AMEISENSÄURE (**41a,b**)



	41a	**41b**
R	**Me**	**Ph**

N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-FORMAMID (**41a**)

1) 68 mg (0.3 mmol) **26a** wurden in 5 ml Ameisensäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde i.Vak. zur Trockene eingeengt und der Rückstand sc (Säule II, Toluol) gereinigt. Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 201 °C, Ausb. 35 mg (46 % d.Th.). DC (FM II): **26a** RF = 0.50, **41a** RF = 0.53.

2) Die nach sc Reinigung von **39a** (Methode A) **41a** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, zur Trockene eingeengt und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 3 % d.Th.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2880 (C**H**O), 1700 (CH**O**), 1625 (CO), 1570, 1555, 1495.

MS (130 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 253/255 (18/7, M+), 225/227 (100/36).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.2 (bs, NH, austauschbar), 8.92 und 7.60 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 8.54 (s, 1H, CHO), 6.80 (s, 1H, H-3), 2.49 (s, 3H, CH_3).

$C_{11}H_8ClNO_2S$	(253.7)	Ber.	C 52.1	H 3.18	N 5.5
		Gef.	C 52.3	H 3.04	N 5.4

N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-FORMAMID (**41b**)

38 mg (0.13 mmol) **26b** wurden in 15 ml Ameisensäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde 1 d stehengelassen, der entstandene Kristallkuchen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Chloroform/Petrolether hellgelbe Nadeln vom Schmp. 231 °C, Ausb. 30 mg (71 % d.Th.). DC (FM II): **26b** RF = 0.55, **41b** RF = 0.57.

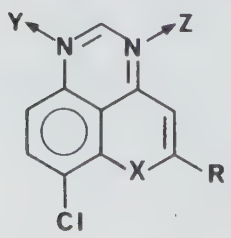
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1710 (CHO), 1615 (CO), 1575, 1490 (Amid).

MS (120 °): *m/z* (rel.Int./%) = 315/317 (51/21, M^+), 287/289 (100/90).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.3 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.9 (d, 1H, H-6), 8.61 (s, 1H, CHO), 7.9 - 7.5 (m, 6H, H-7, Phenyl), 7.23 (s, 1H, H-3).

$C_{16}H_{10}ClNO_2S$	(315.8)	Ber.	C 60.9	H 3.19	N 4.4
		Gef.	C 61.2	H 3.11	N 4.4

7.10 OXIDATIONSPRODUKTE VON **39a,b**: **44a,b**; **45a,b**; **46a,b**; **47** UND **48**



44 - 48

	44a	44b	45a	45b	46a	46b	47	48
R	Me	Ph	Me	Ph	Me	Ph	Ph	Ph
X	SO_2	SO_2	SO_2	SO_2	SO_2	SO_2	SO	SO
Y	-	-	O	O	-	-	O	-
Z	-	-	-	-	O	O	-	O

9-CHLOR-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1-DIOXID (**44a**), 9-CHLOR-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1,6-TRIOXID (**45a**) UND 9-CHLOR-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1,4-TRIOXID (**46a**)

Zu einer Lösung von 2.3 g (9.8 mmol) **39a** in 60 ml Chloroform wurde unter Rühren und Lichtausschluß im Verlauf von 45 min eine Lösung von 4.1 g (20 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 150 ml Chloroform getropft. Nach 24 h wurde 2mal mit 300 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die organische Phase i.Vak. zur Trockene eingeengt. Der rotgefärbte, ölige, z.T. kristalline Rückstand wurde zunächst über Kieselgel (Säule VI, Chloroform) sc. Fraktionen mit Verbindungen der RF-Werte (FM I) 0.26* (**45a**), 0.38 (**44a**) und 0.43* (**46a**) wurden durch präparative HPLC getrennt (Säule: Firma Du Pont, Länge 500 mm, Innendurchmesser 22.5 mm, Kieselgel 10 µm, Fließmittelgemisch: Toluol/Ethylacetat 85 + 15, Fluß: 40 ml pro min bei 75 bar auf Du Pont Typ 830).

44a: Aus Chloroform/Petrolether blaßgelbe Nadeln, Schmelzverhalten: Zers. ab 180 °C, Schmelze 204 - 207 °C, Ausb. 650 mg (25 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1550, 1535, 1475 (C=N), 1310 und 1155 (SO_2).

MS (160 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 266/268 (41/16, M^+), 218 (11), 207/209 (58/21), 196/198 (63/22).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.41 (s, 1H, H-5), 8.22 und 8.02 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-7, H-8), 7.14 (q, J = 2 Hz, 1H, H-3), 2.56 (d, J = 2 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_7ClN_2O_2S$ (266.7)	Ber.	C 49.5	H 2.64	N 10.5
	Gef.	C 49.2	H 2.44	N 10.4

45a: Aus Chloroform/Petrolether gelbe Nadeln vom Schmp. 170 - 172 °C (Zers.), Ausb. 83 mg (3 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1565, 1495 (C=N), 1315 und 1155 (SO_2), 1265 (NO).

MS (300 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 282/284 (33/12, $M^{+\cdot}$), 266 (2), 223/225 (27/10), 212/214 (12/4), 195/197 (22/8).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.10 (s, 1H, H-5), 8.74 und 8.02 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.06 (q, J = 1.5 Hz, 1H, H-3), 2.49 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_7ClN_2O_3S$ (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9
Gef. C 46.8 H 2.32 N 9.9

46a: Aus Chloroform/Petrolether gelbe Nadeln vom Schmp. 179 - 180 °C (Zers.), Ausb. 160 mg (6 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1475 (C=N), 1310 und 1155 (SO_2), 1240 (NO).

MS (150 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 282/284 (65/22, $M^{+\cdot}$), 266/268 (29/9), 223/225 (100/33), 195/197 (44/18).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 8.90 (s, 1H, H-5), 8.08 und 7.82 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.80 (q, J = 1.5 Hz, 1 H, H-3), 2.53 (d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_7ClN_2O_3S$ (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9
Gef. C 46.5 H 2.21 N 9.7

9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1-DIOXID (**44b**), 9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1,6-TRIOXID (**45b**), 9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,1,4-TRIOXID (**46b**), 9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-1,6-DIOXID (**47**) UND 9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]-CHINAZOLIN-1,4-DIOXID (**48**)

Wie bei der Darstellung von **44a** beschrieben, aus 240 mg (0.8 mmol) **39b** und 400 mg (1.9 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (85proz.). Eine Trennung erfolgte über Kieselgel (Säule I, Chloroform). Eluate, die vorwiegend Verbindungen der RF-Werte (FM II) 0.47* (**44b**), 0.39* (**45b**), 0.49* (**46b**), 0.25* (**47**) und 0.36* (**48**) enthielten, wurden aufgearbeitet.

44b und **46b**: Fraktionen, die **44b** und **46b** enthielten, wurden vereinigt, eingeengt und nochmals sc (Säule III, Toluol). Nach Abtrennung von **44b** wurde weiter mit einem Gemisch aus Toluol/Chloroform (85 + 15) eluiert.

44b: Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 219 °C (Chloroform/Petrolether), Ausb. 40 mg (15 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1470 (C=N), 1305 und 1150 (SO_2).

MS (150 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 328/330 (100/40, $M^{\cdot+}$), 296 (11), 280/282 (14/5), 264/266 (15/7).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.47 (s, 1H, H-5), 8.25 und 8.05 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.9 - 7.8 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.7 - 7.5 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.42 (s, 1H, H-3).

$C_{16}H_9ClN_2O_2S$	(328.8)	Ber.	C 58.5	H 2.76	N 8.5
		Gef.	C 58.2	H 2.43	N 8.5

46b: Gelbe Nadeln aus Chloroform/Petrolether vom Schmp. 219 °C (Zers.), Ausb. 10 mg (4 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1605, 1565, 1535, 1475 (C=N), 1310 und 1150 (SO_2), 1245 (NO).

MS (180 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 344/346 (12/4, $M^{\cdot+}$), 328/330 (4/1.5).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 8.98 (s, 1H, H-5), 8.15 und 7.89 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-7, H-8), 8.11 (s, 1H, H-3), 7.97 - 7.92 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.60 - 7.52 (m, 3H, H-3', H-4', H-5').

$C_{16}H_9ClN_2O_3S$	(344.8)	Ber.	C 55.7	H 2.63	N 8.1
		Gef.	C 55.6	H 2.57	N 8.0

45b: Aus Chloroform/Petrolether gelbe Plättchen vom Schmp. 220 - 222 °C (Zers.), Ausb. 11 mg (4 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1565, 1495 (C=N), 1305 und 1140 (SO_2), 1260 (NO).

MS (180 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 344/346 (32/12, $M^{\cdot+}$), 328/330 (43/17).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.18 (s, 1H, H-5), 8.77 und 8.09 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.92 - 7.88 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.62 - 7.51 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.37 (s, 1H, H-3).

$C_{16}H_9ClN_2O_3S$	(344.8)	Ber.	C 55.7	H 2.63	N 8.1
		Gef.	C 55.4	H 2.46	N 8.0

47: Aus Methanol orange Würfel vom Schmp. 215 - 216 °C (Zers.), Ausb. 10 mg (4 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1565, 1495 (C=N), 1260 (NO), 1035 (SO).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 328/330 (20/5, M^+), 312/314 (100/40), 296 /298 (74/34).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.16 (s, 1H, H-5), 8.75 und 8.07 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.8 - 7.9 (m, 2H , H-2', H-6'), 7.5 - 7.6 (m, 4H, H-3, H-3', H-4', H-5').

$C_{16}H_9ClN_2O_2S$ (328.7)

48: Aus Chloroform/Petrolether orangerote Nadeln, Zers. ab 215 °C, Ausb. 16 mg (6 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1475 (C=N), 1245 (N-O), 1035 (S=O).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 328/330 (5/2, M^+), 312/314 (21/7), 396/398 (22/8).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 9.01 (s, 1H, H-5), 8.30 (s, 1H, H-3), 8.16 und 7.90 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.99 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.57 (m, 3H, H-3', H-4', H-5').

$C_{16}H_9ClN_2O_2S$ (328.7)

7.11 9-CHLOR-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-5(6*H*)-ON-1,1-DIOXID (**49**)

53 mg (0.2 mmol) **45a** in 50 ml Benzol wurden 2 Wo. bei Tageslicht stehengelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, dunkelbraune Kristalle vom Schmp. 280 °C (Zers.), Ausb. 21 mg (40 % d.Th.).

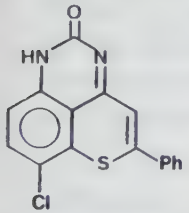
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3200 - 2700, 1650 (CO), 1460, 1320 und 1155 (SO_2).

MS (210 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 282/284 (11/4, $M^{+\cdot}$), 223/225 (9/3), 212/214 (9/3).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 12.4 (bs, 1H, austauschbar), 8.00 und 7.56 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), 7.12 (q, J = 2 Hz, 1H, H-3), 2.42 (d, J = 2 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_7ClN_2O_3S$ (282.7) Ber. C 46.7 H 2.50 N 9.9
Gef. C 46.6 H 2.36 N 9.6

7.12 9-CHLOR-2-PHENYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]CHINAZOLIN-5(6*H*)-ON (**50b**)



Eine Verreibung von 0.2 g (0.7 mmol) **26b** und 2.0 g Harnstoff wurde auf 180 °C (2.5 h) erhitzt. Die erstarrte Masse wurde in 20 ml Wasser suspendiert und abgesaugt. Der Rückstand wurde in 50 ml Aceton erhitzt, abgesaugt, getrocknet und sc (Säule II, Chloroform). Nach Abtrennung von **26b** wurde mit Chloroform/Methanol (60 + 10) weitereluiert. Aus Dimethylformamid/Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 338 - 340 °C (Zers.), Ausb. 48 mg (22 % d.Th.). DC (FM II): **26b** RF = 0.55, **50b** RF =0.05*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300 - 2600, 1670 (CO), 1610, 1580, 1465, 1285.

MS (300 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 312/314 (100/59, $M^{+\cdot}$), 284/286 (67/24).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 209 (4.40), 235 (4.18, sh), 255 (4.16), 323 (4.23), 440 (3.51).

UV (TFA): λmax/nm (log ε) = 260 (4.07), 313 (4.19, sh),328 (4.24), 364 (4.08), 455 (3.72)

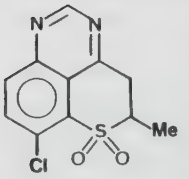
UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) =232 (4.13), 281 (4.10), 320 (3.62, sh), 418 (3.36).

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 11.67 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.84 und 7.10 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-7), 7.8 (m, 2H, H-2', H-6'),

7.61 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.29 (s, 1H, H-3).

$C_{16}H_9ClN_2OS$ (312.8) Ber. C 61.4 H 2.90 N 9.0
Gef. C 61.1 H 2.77 N 8.9

7.13 9-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-THIOPYRANO[4,3,2-de]-CHINAZOLIN-1,1-DIOXID (**51**)



1) 500 mg (1.9 mmol) **44a** wurden in einer Mischung aus Formamid/Ameisensäure (10 + 3) bei 90 - 100 °C 1.5 h unter Rühren erhitzt (geringe H_2S-Entwicklung). Nach Zusatz von 50 ml Wasser wurde abgesaugt. Dieser Rückstand und der durch Extraktion des Filtrates mit Chloroform erhaltene wurden vereinigt und sc (Säule IV, Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 220 - 221 °C, Ausb. 280 mg (55 % d. Th.). DC (FM III): **44a** RF = 0.40 , **51** RF = 0.25.

2) Eine Lösung von 20 mg **53** in 1 ml Formamid und 3 ml Ameisensäure wurde 3 h bei 120 °C gerührt. Nach Zusatz von 4 ml Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingeengt und der Rückstand sc (Säule I, Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 219 - 220 °C, Ausb. 6 mg (30 % d.Th.).

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1550, 1470 (C=N), 1310 und 1145 (SO_2).

MS: *m/z* (rel.Int./%) = 268/270 (40/14, $M^{+\cdot}$), 251/253 (8/4), 203/205/207 (35/34/9), 168 (100).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 226 (> 4.6), 263 (3.76, sh), 272 (3.83), 281 (3.75, sh), 313 (3.64), 324 (3.63, sh).

UV (MeOH + 1 Tr. H_2SO_4 konz.): λmax/nm (log ε) = 255 (4.09), 348 (3.67).

270-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 9.3 (s,1H, H-5), 8.27 und 8.21 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-7, H-8), $ABMX_3$-System: 4.30 - 4.15 (M-Teil, $|J_{AM} + J_{BM}|$ = 15 Hz, 1H, H-2). 3.7 (Schwerpunkt des AB-Teils, J = 17 Hz, 2H, H_2-3), 1.5 (X_3-Teil, J_{MX} = 7 Hz, 3H, CH_3).

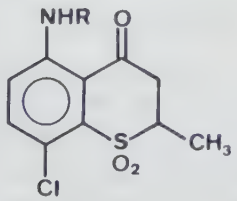
60-MHz-^{1}H-NMR ([D]TFA): δ/ppm = 8.42 (s, 1H, H-5), 7.70 und 7.54 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-7, H-8), AMX_3-System: 5.79 (A-Teil, J = 5 Hz, 1H, H-3), 4.4 (M-Teil, 1H, H-2), 1.76 (X_3-Teil, J = 7 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_9ClN_2O_2S$	(268.7)	Ber.	C 49.2	H 3.37	N 10.4
		Gef.	C 48.9	H 3.23	N 10.4

PERCHLORAT VON **51** (**51***): 25 mg **51** wurden in 9 ml einer Mischung aus Ethanol/Chloroform (2 + 1) gelöst, 2 Tr. 70proz. Perchlorsäure hinzugefügt und mit 20 ml Petrolether überschichtet. Farblose Kristalle vom Schmp. 237 °C (Zers.).

60-MHz-^{1}H-NMR (CD_3NO_2): δ/ppm = 10.5 (m, 2H, NH), 8.27 (t, J = 6 Hz, 1H, H-5), 7.76 und 7.54 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-7, H-8), AMX_3-System: 5.83 (A-Teil, J = 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.2 (M-Teil, 1 H, H-2), 1.62 (X_3-Teil, J = 7 Hz, 3H, CH_3).

7.14 THIOCHROMANONE **53** UND **54**



	53	**54**
R	H	CHO

5-AMINO-8-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON-1,1-DIOXID (**53**)

In Anlehnung an ein Verfahren[31] aus 100 mg (0.4 mmol) **31a** und 250 mg Zinkstaub in 10 ml Eisessig bei Raumtemperatur (30 min). Nach SC (Säule I, Chloroform) gelbe Würfel vom Schmp. 164 °C (Chloroform/Petrolether), Ausb. 55 mg (55 % d.Th.). DC (FM III): **53** RF = 0.46*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430 und 3310 (NH_2), 1650 (CO), 1605, 1305, 1255, 1145, 1125 (SO_2).

MS (150 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 259/261 (92/31, M^+).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.36 und 6.78 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-7, H-6), 6.8 (bs, 2H, NH_2, austauschbar), $ABMX_3$-System: 3.9 - 3.1 (ABM-Teil, 3H, H-2, H_2-3), 1.58 (X_3-Teil, J = 5.8 Hz, 3H, CH_3).

$C_{10}H_{10}ClNO_3S$	(259.7)	Ber.	C 46.3	H 3.88	N 5.4
		Gef.	C 46.3	H 3.85	N 5.4

N-(8-CHLOR-2,3-DIHYDRO-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-FORMAMID-1,1-DIOXID (**54**)

30 mg (0.1 mmol) **53** wurden in 5 ml Ameisensäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. zur Trockene wurde der Rückstand aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 182 - 184 °C, Ausb. 18 mg (53 % d.Th.). DC (FM III): **54** RF = 0.41*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1695 (HC=O), 1660 (CO), 1315, 1295, 1155 (SO_2).

MS (155 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 287/289 (52/18, M^+), 259/261 (100/38), 217/219 (13/5).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 11.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.87 und 7.75 (AB, J = 9 Hz, je 1 H, H-6, H-7), 8.56 (d, J = 2 Hz, 1H, CHO, nach Austausch s), $ABMX_3$-System: 3.9 - 3.1 (ABM-Teil, 3H, H-2 und H_2-3), 1.60 (X_3-Teil, J = 6 Hz, 3H, CH_3).

$C_{11}H_{10}ClNO_4S$	(287.7)	Ber.	C 45.9	H 3.50	N 4.9
		Gef.	C 45.8	H 3.44	N 4.9

7.15 REAKTIONSPRODUKTE VON **31a** MIT FORMAMID/AMEISENSÄURE

3.5 g (13.6 mmol) **31a** wurden in einem Gemisch aus 33 ml Formamid und 10 ml Ameisensäure 2.5 h bei 120 °C gerührt (H_2S-Entwicklung). Nach Abkühlen wurde abgesaugt, das Filtrat mit 1 l

Wasser versetzt und nach 30 min erneut abgesaugt. Die Rückstände wurden verworfen. Aus dem orange gefärbten Filtrat schied sich über Nacht **52a** in farblosen Nadeln ab. Durch Ausschütteln mit Chloroform wurde die Ausfällung vervollständigt. Die Chloroformphase wurde i.Vak. zur Trockene eingeengt und sc (Säule V, Chloroform). Eluate mit Verbindungen der RF-Werte (FM III) 0.15* (**39a**), 0.25 (**51**) und 0.43* (**53**) wurden aufgearbeitet.

52a: 6-CHLOR-2-METHYL-4(1*H*)-CHINOLINON
Aus Ethanol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 315 - 318 °C (Zers.)(Lit.[47]: Schmp. 320 - 322 °C(MeOH)), Ausb. 1.05 g (40 % d.Th.).

39a: Nach SC (Säule IV, Chloroform) aus Ether/Petrolether gelbe Kristalle, Ausb. 30 mg (1 % d.Th.).

51: Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom 220 - 221 °C, Ausb. 400 mg (11 % d.Th.).

53: Nach SC (Säule VI, Toluol/Ethylacetat 70 + 30) neben **26a** und **41a**; gelbe Würfel aus Chloroform/Petrolether vom Schmp. 164 °C, Ausb. 350 mg (10 % d.Th.).

7.16 REAKTIONSPRODUKTE VON **31** MIT NH_3

6-CHLOR-2-METHYL-4(1*H*)-CHINOLINON (**52a**)

Bei 75 °C wurde in eine ethanolische Lösung von 200 mg (0.8 mmol) **31a** 3 h Ammoniak eingeleitet. Nach Einengen i.Vak. zur Trockne wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und über Nacht stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, 2mal mit je 5 ml Aceton gewaschen und getrocknet. Ausb. 130 mg (80 % d.Th.). Zers. ab 315 °C, Lit.[47] : 320 - 322 °C (MeOH).

6-CHLOR-2-PHENYL-4(1*H*)-CHINOLINON (52b)

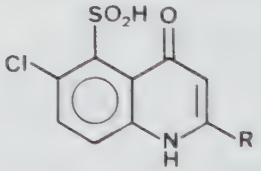
6-CHLOR-1,4-DIHYDRO-4-OXO-2-PHENYL-5-CHINOLIN-SULFINSÄURE (55b)

Bei 75 °C wurde in eine ethanolische Lösung von 100 mg (0.3 mmol) **31b** 5 h Ammoniak eingeleitet. Nach Einengen i.Vak. zur Trockene wurde der Rückstand mit 20 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 2mal mit 50 ml Ether ausgeschüttelt. Der beim Ausschütteln an der Phasengrenze entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen (**52b**). Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag abgesaugt (**55b**).

52b: 20mg, Schmp. 348 - 350 °C (EtOH/H_2O), Lit.[49a]: Schmp. 350 - 351 °C (Eisessig), Lit.[49b]: Schmp. 351 - 352 °C. DC (FM V): **31b** RF = 0.67, **52b** RF = 0.63.

55b: 20 mg, Schmp. 330 - 334 °C (Zers.). DC (FM V): **55b** RF = 0.5.

7.17 REAKTIONSPRODUKTE VON **31** MIT NATRIUMMETHANOLAT



55	**a**	**b**
R	**Me**	**Ph**

6-CHLOR-1,4-DIHYDRO-2-METHYL-4-OXO-5-CHINOLIN-SULFINSÄURE (**55a**)

1) Aus 260 mg (1 mmol) **31a** nach AAV 5 (30 min). Ausb. (Rohprodukt) 70 % d.Th., aus Eisessig/H_2O oder MeOH blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 295 °C (Zers.), DC (FM V): **31a** RF = 0.36, **55a** RF = 0.17.

2) Zur einer Lösung von 1 mmol (100 mg) Sulfamid in 5 ml absol. Methanol wurde eine Lösung von 1 mmol (23 mg) Natrium in 5 ml absol. Methanol getropft. Nach 5 min wurde die entstandene Suspension unter Rühren zu einer Lösung von 200 mg (0.8 mmol) **31a**

in 35 ml absol. Methanol unter Rühren hinzugefügt. Nach 1 d Aufarbeitung analog AAV 5. Ausb. (Rohprodukt) 74 % d. Th.

3) Zu einer Lösung von 70 mg (1 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 2 ml absol. Methanol wurde eine Lösung von 23 mg (1 mmol) Natrium in 3 ml Methanol getropft. Nach 5 min wurde die entstandene Suspension filtriert. Das Filtrat wurde zu einer Lösung von 200 mg (0.8 mmol) **31a** in 35 ml absol. Methanol unter Rühren hinzugefügt. Nach 6 h Aufarbeitung analog AAV 5. Ausb. (Rohprodukt) 55 % d. Th.

4) Aus 200 mg **31a** und 81 mg Guanidinhydrochlorid analog **3)**. Nach 1 d Aufarbeitung analog AAV 5. Ausb. (Rohprodukt) 70 % d. Th.

5) Zu einer Lösung von 50 mg (0.2 mmol) **31a** in 15 ml absol. Methanol wurden 15 mg (0.25 mmol) Ethylendiamin getropft. Nach 16stdg. Rühren Aufarbeitung analog AAV 5. Ausb. (Rohprodukt) 60 % d. Th.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3290 und 2900-2800 (breit), 3060 (CH), 1640 (CO), 1020 und 865 (SO).

MS (100 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 255/257 (3/1, M -2), 239/241 (27/10), 193/195 (94/28), 164/166 (34/14), 64 (100).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 215 (4.30), 243 (4.52), 2.94 (3.69, sh), 307 (3.79), 323 (3.82), 337 (3.77, sh).

UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 222 (4.47), 251 (4.41), 331 (3.80).

UV (c_{HCl} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 218 (4.28, sh), 238 (4.60), 303 (3.84), 323 (3.67).

60-MHz-^{1}H-NMR (†[D_6]DMSO): δ/ppm = 18.6 (bs, 1H, SOOH, austauschbar), 13.7 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.84 (s, 2H, H-7, H-8), 6.80 (s, 1H, H-3), 2.60 (s, 3H, CH_3).

$C_{10}H_8ClNO_3S$	(257.7)	Ber.	C 46.6	H 3.13	N 5.4
		Gef.	C 46.4	H 3.03	N 5.6

6-CHLOR-1,4-DIHYDRO-4-OXO-2-PHENYL-5-CHINOLIN-SULFINSÄURE (**55b**)

Aus 200 mg **31b** und 30 mg Natrium in 10 ml absol. Methanol nach AAV 5 (3 h). Der Niederschlag wurde bei Raumtemperatur in DMSO gelöst und mit Wasser versetzt. Farblose Nadeln vom Schmp. 343 - 345 °C (Zers.), Ausb. (Rohprodukt) 110 mg (55 % d. Th). DC (FM V): **31b** RF = 0.67, **55b** RF = 0.5.

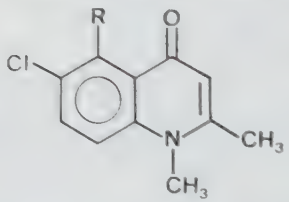
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3250 und 2900 - 2800 (breit), 3060 (CH), 1625 (CO), 1010 und 855 (SO).

MS (150 °C): m/z (rel.Int./%) = 317/319 (2.7/1, M -2), 301/303 (34/14), 255/257 (72/24), 227/229 (32/11), 64 (100).

60-MHz-^{1}H-NMR (†[D_6]DMSO): δ/ppm = 18.0 (bs, 1H, SOOH, austauschbar), 13.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.2 - 7.6 (m, 7H, aromat.) 7.22 (s, 1H, H-3).

$C_{15}H_{10}ClNO_3S$ (319.8) Ber. C 56.3 H 3.15 N 4.4
Gef. C 56.6 H 3.21 N 4.3

7.18 REAKTIONSPRODUKTE VON **35** MIT NATRIUMMETHANOLAT



	56	**57**
R	SO_2H	H

6-CHLOR-1,4-DIHYDRO-1,2-DIMETHYL-4-OXO-5-CHINOLIN-SULFINSÄURE (**56**)

Aus 200 mg **35** und 28 mg Natrium nach AAV 5 (45 min). Schmp. des blaßgelben Rohproduktes 176-178 °C (Zers.), Ausb. (Rohprodukt) 70 mg (35 % d. Th.). DC (FM V): **35** RF = 0.73, **56** RF = 0.1.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 1610 , 1050 und 870 (SO).

MS (60 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 271/273 (3/1, M^+), 207/209 (93/35), 179/181 (88/32), 64 (100).

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 18.56 (bs, 1H, SOOH, austauschbar), 8.25 und 7.99 (AB, J = 10 Hz, je 1 H, H-8, H-7), 7.01 (s, 1H, H-3), 4.03 (s, 3H, N-CH_3), 2.74 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{11}H_{10}ClNO_3S$	(271.7)	Ber.	C 48.6	H 3.71	N 5.2
		Gef.	C 48.6	H 3.80	N 5.1

6-CHLOR-1,2-DIMETHYL-4(1*H*)-CHINOLINON (**57**)

Aus 270 mg **35** und 46 mg Natrium nach AAV 5 (1 h). Der durch Einengen i. Vak. entstandene rotbraune Rückstand wurde in 20 ml Wasser aufgenommen. Nach Zusatz von 5proz. Salzsäure wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach SC (Säule II, Aceton/Chloroform, 20 + 80) aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 183 °C (Lit.[55]: 183 - 185 °C), Ausb. 130 mg (63 % d. Th.). DC (FM V): **35** RF = 0.73, **57** RF = 0.49.

7.19 5,8-DICHLOR-2-METHYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-4-ON-1,1-DIOXID (**58**)

Zu einer Lösung von 0.5 g (2 mmol) **28a** in 20 ml siedendem Eisessig wurde 1 ml einer 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung getropft. Nach 30minütigem Erhitzen wurde die Lösung mit 6 ml heißem Wasser versetzt. Der Niederschlag wurde nach 12stg. Stehen abgesaugt. Farblose Nadeln aus Ligroin vom Schmp. 165 - 166 °C, Ausb. 490 mg (87 % d. Th.). DC (FM I): **28a** RF = 0.55, **58** RF = 0.6.

IR: $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 1670 (CO), 1650 (C=C), 1320 und 1160 (SO_2).

MS (60 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 276/278/280 (26/19/4, M^+).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.66 (s, 2H, H-6, H-7), 6.52 (q, J = 0.6 Hz, 1H, H-3), 2.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H, CH_3).

$C_{10}H_6Cl_2O_3S$	(277.1)	Ber.	C 43.3	H 2.18	
		Gef.	C 43.2	H 1.90	

7.20 3,6-DICHLOR-2-(1,3-DIOXOBUTYL)-BENZOLSULFINSÄURE (**60**)

Aus 200 mg **58** und 20 mg Natrium nach AAV 5 (3o min). Die nach Ansäuern mit 3proz. Salzsäure erhaltene trübe Lösung wurde 2mal mit 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingeengt. Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 137 - 138 °C (Zers.), Ausb. 70 mg (35 % d. Th.). DC (FM V): **58** RF = 0.77, **60** RF = 0.13.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3260 (breit), 3080, 1710 (CO), 1105 (SO), 1065, 1040, 850, 790.

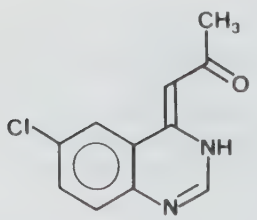
MS (70 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 294/296 (0.2/0.1, M^{+}), 230/232 (9/5), 195/197 (100/54), 173/175 (46/29).

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 9.0 (bs, 1H, SOOH, austauschbar), 7.76 und 7.78 (AB, J = 8 Hz, je 1H, H-4, H-5), 3.57 (s, 2H, CH_2, austauschbar), 2.10 (s, 3H, CH_3).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.54 und 7.48 (AB, J = 8 Hz, je 1H, H-4, H-5), 7.51 und 6.7 (s bzw. bs, je 0.5H, austauschbar), 3.68 und 3.30 (AB, J = 17 Hz, je 0.33H, CH_2), 3.54 und 3.46 (AB, J = 17 Hz, je 0.66H, CH_2), 2.37 (s,"2H", CH_3), 2.29 (s,"1H", CH_3), nach Austausch: 2.33 (s, 3H, CH_3).

$C_{10}H_8Cl_2O_4S$	(295.1)	Ber.	C 40.7	H 2.73
		Gef.	C 40.7	H 2.60

7.21 6-CHLOR-3,4-DIHYDRO-4-(2-OXO-PROPYLIDEN)-CHINAZOLIN (**61**)



Zu einer Suspension von 90 mg **44a** in 20 ml absol. Methanol wurde eine Lösung von 15 mg Natrium in 5 ml absol. Methanol unter Rühren langsam getropft. Nach 1.5 h wurde zur Trockene eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Die i. Vak. eingeengte organische Phase wurde sc (Säule I, Chloroform) gereinigt. Aus Ligroin blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 197 -

198 °C, Ausb. 7 mg (10 % d. Th.). DC(FM V): **44a** RF = 0.77, **61** RF = 0.56.

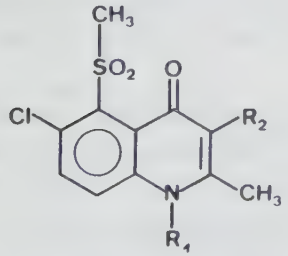
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1620 (CO), 1585, 1545, 1480.

MS (160 °C): *m/z* (rel.Int./%) = 220/222 (66/21, $M^{+\cdot}$), 205/207 (100/33), 177/179 (32/12), 163/165 (6/2), 150/152 (31/13).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 14.5 (bs, 1H , NH, austauschbar), 7.93 (d, J = 3 Hz, 1H, H-2, nach Austausch s), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1H, H-5), 7.56 (m, 2H, H-7, H-8), 5.97 (s, 1H, =CH-), 2.27 (s, 3H, CH_3).

$C_{11}H_9ClN_2O$ (220.6)

7.22 REAKTIONSPRODUKTE VON **55** UND **56** MIT METHYLIODID



	62	**63**	**65**
R_1	H	CH_3	CH_3
R_2	H	H	CH_3

6-CHLOR-2-METHYL - 5-(METHYLSULFONYL)-4(1*H*)-CHINOLINON (**62**)

Aus 260 mg **31a** und 40 mg Natrium nach AAV 6, SC über Kieselgel (Säule II, Chloroform/Methanol, 98 + 2). Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 283 - 285 °C (Zers.), Ausb. 120 mg (45 % d. Th.). DC (FM V): **31a** RF = 0.63, **62** RF = 0.41*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400 - 2700 (breit), 1640 (CO), 1300 und 1150 (SO_2).

MS (180 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 271/273 (99/40, $M^{+\cdot}$), 208/210 (29/9), 180/182 (100/32), 164/166 (72/25), 128 (47).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 213 (4.44), 250 (4.23, sh), 258 (4.28), 351 (3.72).

UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 220 (4.38), 272 (4.38), 365 (3.59).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 11.7 (bs, 1H, austauschbar), 7.68 (s, 2H, H-7, H-8), 5.97 (s, 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, SO_2-CH_3), 2.31 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{11}H_{10}ClNO_3S$	(271.7)	Ber.	C 48.6	H 3.71	N 5.2
		Gef.	C 48.5	H 3.62	N 5.1

6-CHLOR-1,2-DIMETHYL-5-(METHYLSULFONYL)-4(1*H*)-CHINOLINON (**63**)

1) Aus 100 mg **35** und 14 mg Natrium nach AAV 6, SC über Kieselgel (Säule I, Chloroform/Methanol, 98 + 2). Farblose Nadeln aus Ethanol/Petrolether vom Schmp. 275 °C (Zers.), Ausb. 42 mg (40 % d. Th.). DC (FM V): **35** RF = 0.73, **63** RF = 0.48*.

2) Die bei der SC von **62** **63** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, eingeengt und aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 273 - 275 °C (Zers.), Ausb. 40 mg (14 % d. Th.).

3) Bei der SC des Reaktionsansatzes von **64** wurden Fraktionen erhalten, die **63** enthielten. Diese wurden vereinigt, i. Vak. eingeengt und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 272 °C (Zers.), Ausb. 11 mg (16 % d. Th.).

IR: $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 1620 (CO, breit), 1305 und 1150 (SO_2).

MS (180 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 285/287 (38/16, M^+), 268/270 (20/23), 221/223 (100/41).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 216 (4.45), 252 (418, sh), 264 (4.28), 363 (3.79).

UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 220 (4.36), 264 (4.35), 360 (3.82).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.58 (s, 2H, H-7, H-8), 6.23 (s, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, SO_2-CH_3), 3.72 (s, 3H, N-CH_3), 2.46 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{12}H_{12}ClNO_3S$	(285.7)	Ber.	C 50.4	H 4.23	N 4.9
		Gef.	C 50.5	H 4.17	N 5.1

6-CHLOR-1,2,3-TRIMETHYL-5-(METHYLSULFONYL)-4(1*H*)-CHINOLINON (**65**)

Die bei der SC von **63** (Methode **1**) **65** enthaltenden und dc einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt. Aus Methanol blaßgelbe Würfel vom Schmp. 296 - 298 °C (Zers.), Ausb. 24 mg (22 % d. Th.). DC (FM V): **35** RF = 0.73, **65** RF = 0.57*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1615 (CO), 1305 und 1150 (breit, SO_2).

MS (200 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 299/301 (69/27, $M^{+\cdot}$), 284/286 (14/4), 282 (17), 235/237 (91/31), 219/221 (100/47).

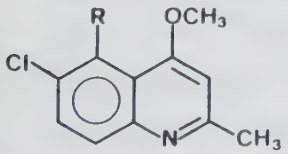
UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 216 (4.27), 273 (4.24), 375 (3.59).

UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 220 (4.22), 271 (4.26), 373 (3.60).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.56 (s, 2H, H-7, H-8), 3.79 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.73 (s, 3H, N-CH_3), 2.46 (s, 3H, 2-CH_3), 2.19 (s, 3H, 3-CH_3).

$C_{13}H_{14}ClNO_3S$ (299.8) Ber. C 52.1 H 4.71 N 4.7
Gef. C 52.1 H 4.79 N 4.6

7.23 4-METHOXYCHINOLINE **64**, **67** UND **68**



	64	**67**	**68**
R	$-SO_2-CH_3$	$-SO-OCH_3$	H

6-CHLOR-4-METHOXY-2-METHYL-5-(METHYLSULFONYL)-CHINOLIN (**64**)

60 mg (0.2 mmol) **62**, 150 mg Kaliumcarbonat und 100 mg Dimethylsulfat wurden 1 h in 4 ml Aceton gerührt. Nach Zusatz von 10 ml Wasser wurde 2mal mit insgesamt 40 ml Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und sc gereinigt(Säule II, Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 210 °C (Zers.), Ausb. 30 mg (45 % d. Th.). DC (FM V): **64** RF = 0.62.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1305 und 1155 (SO_2).

MS (100 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 285/287 (83/34, $M^{+\cdot}$), 270/272 (1/0.5), 254/256 (10/6), 222/224 (22/9), 205/207 (71/31).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 218 (4.46), 248 (4.50), 306 (3.78), 336 (3.56, sh).

UV (c_{NaOH} = 0.1 mol/l): λmax/nm (log ε) = 221 (4.44), 247 (4.51), 308 (3.81), 335 (3.64).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 8.00 und 7.66 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-7), 6.81 (s, 1H , H-3), 4.06 (s, 3H, O-CH_3), 3.53 (s, 3H, SO_2-CH_3), 2.69 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{12}H_{12}ClNO_3S$ (285.7)	Ber.	C 50.4	H 4.23	N 4.9
	Gef.	C 50.3	H 4.18	N 4.9

6-CHLOR-4-METHOXY-2-METHYL-CHINOLIN-5-SULFINSÄUREMETHYLESTER (**67**)

Etherisches Diazomethan (hergestellt aus Nitrosomethylharnstoff, getrocknet über KOH-Rotuli) wurde zu einer Lösung von 200 mg (0.78 mmol) **55a** in 15 ml Dimethylformamid getropft. Nach 12stündigem Rühren wurde i. Vak. zur Trockene eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (Säule I, Toluol/Diethylamin, 95 + 5). Aus Ether/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 144 - 145 °C (Zers.), Ausb. 20 mg (9 % d. Th.). DC (FM I): **67** RF = 0.05.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1140, 980, 845.

MS (35 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 285/287 (76/31, $M^{+\cdot}$), 254/256 (85/36), 237/239 (15/6), 222/224/226 (79/100/40), 206/208 (43/19).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.96 und 7.66 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-7) 6.76 (s, 1H, H-3), 4.05 (s, 3H, O-CH_3), 3.88 (s, 3H, SO-OCH_3), 2.69 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{12}H_{12}ClNO_3S$ (285.7)	Ber.	C 50.4	H 4.23	N 4.9
	Gef.	C 50.6	H 4.27	N 4.9

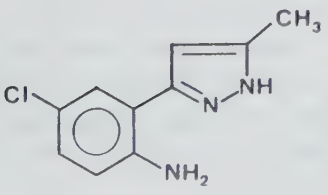
6-CHLOR-4-METHOXY-2-METHYL-CHINOLIN (**68**)

1) Die bei der SC von **67** **68** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt. Durch Abdampfen aus Ether/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 81 - 83 °C, Ausb. 10 mg. DC (FM I): **68** RF = 0.1.
Pikrat von **68**: Schmp. 225 -226 ° C (EtOH), Lit.[65]: Schmp. 225 - 227 °C.
2) 10 mg **67** wurden in 1 ml Methanol mit 2 Tr. 10proz. Natronlauge zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen mit 3 ml Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase i. Vak. eingeengt und in Ethanol aufgenommen. Nach Versetzen mit 2 Tr. einer gesättigten Pikrinsäure-Lösung gelbe Nadeln vom Schmp. 226 °C (Lit.[65]: Schmp. 225 - 227 °C).
3) 130 mg (0.7 mmol) **52a**[47], 300 mg Kaliumcarbonat und 150 mg Dimethylsulfat wurden in 10 ml Aceton über Nacht gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Wasser wurde 2mal mit insgesamt 40 ml Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und sc gereinigt (Säule I , Chloroform). Aus Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 81 - 83 °C, Ausb. 72 mg (52 % d. Th.).

UV (MeOH): λmax/nm (log ε) = 228 (3.77), 278 (4.65).

7.24 PYRAZOL **69** UND DESSEN AMINALE **70**, **71** und **72**

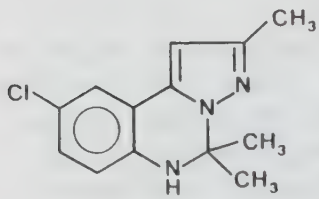
3-(2-AMINO-5-CHLORPHENYL)-5-METHYL-1*H*-PYRAZOL (**69**)



Eine Lösung von 130 mg (0.5 mmol) **31a** in 20 ml absol. Methanol wurde unter Zusatz von 75 mg (1.5 mmol) Hydraziniumhydrat 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde in 15 ml Wasser aufgenommen und 3mal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die organische Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen i. Vak. sc (Säule II, Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 132 °C

(Lit.[70]: Schmp. 134 - 136 °C (Ethylacetat/Hexan)), Ausb. 52 mg (50 % d. Th.). DC (FM V): **69** RF = 0.59*.

9-CHLOR-5,6-DIHYDRO-2,5,5-TRIMETHYL-PYRAZOLO[1,5-c]CHINAZOLIN (**70**)



15 mg **69** wurden in 5 ml Aceton entweder kurz erhitzt oder über Nacht stehengelassen. Nach Einengen i. Vak. zur Trockene wurde der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 146 °C, Ausb. 12 mg (65 % d. Th.). DC (FM V): **70** RF = 0.68*.

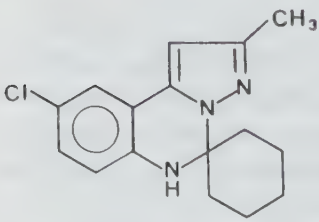
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3270 (NH), 2980, 2930 (CH_3), 1510, 1485 (C=N), 1460.

MS (80 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 247/249 (13/4, M^+), 232/234 (100/33), 217/219 (8/3), 197 (4).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = ABM-System: 7.34 (A-Teil, J_{AB} = 2 Hz, 1H, H-10), 7.04 (B-Teil, J_{BA} = 2 Hz, J_{BM} = 8 Hz, 1H, H-8), 6.62 (M-Teil, J_{MB} = 8 Hz, 1H, H-7), 6.24 (s, 1H, H-1) 4.1 (bs, 1H, NH, austauschbar), 2.30 (s, 3H, 2-CH_3), 1.69 (s, 6H, 5,5-CH_3).

$C_{13}H_{14}ClN_3$	(247.7)	Ber.	C 63.0	H 5.70	N 17.0
		Gef.	C 63.1	H 5.68	N 16.9

9'-CHLOR-2'-METHYL-SPIRO[CYCLOHEXAN-1,5'(6'*H*)-PYRAZOLO[1,5 c]-CHINAZOLIN] (**71**)



12 mg **69** wurden in 2 Tr. Cyclohexanon gelöst. Nach 4 h wurde i. Vak. zur Trokkene eingeengt und aus Pentan umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 119 - 120 °C, Ausb. 11 mg (66 % d. Th.). DC (FM V): **71** RF = 0.75*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300 (NH), 2930, 2850 (CH_2).

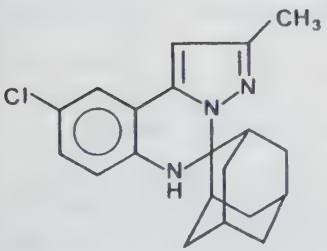
MS (150 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 287/289 (33/10, M^+), 286/288

(32/15), 244/246 (100/33).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = ABM-System: 7.35 (A-Teil, J_{AB} = 2 Hz, 1H, H-10'), 7.07 (B-Teil, J_{BA} = 2 Hz, J_{BM} = 8 Hz, 1H, H-8') 6.71 (M-Teil, J_{MB} = 8 Hz, 1H, H-7'), 6.26 (s, 1H, H-1'), 4.55 (bs, 1H, NH', austauschbar), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.24 - 1.24 (m, 10H, Cyclohexan).

$C_{16}H_{18}ClN_3$	(287.8)	Ber.	C 66.8	H 6.30	N 14.6
		Gef.	C 66.8	H 6.28	N 14.4

9'-CHLOR-2'-METHYL-SPIRO[TRICYCLO[3.3.1.1^{3,7}]DECAN-2,5'(6*H*')-PYRAZOLO[1,5-c]CHINAZOLIN] (**72**)



Eine Lösung von 115 mg (0.55 mmol) **69** und 84 mg (0.56 mmol) Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-2-on wurde in 30 ml Ethanol 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 2tägigem Stehen wurden die entstandenen Kristalle abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Rhomben vom Schmp. 223 - 224 °C, Ausb. 42 mg (22 % d. Th.). DC (FM V): **72** RF = 0.79*.

IR: $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3380 (NH), 2910, 2860 (CH_2), 1485 und 1475 (C=N, CH_2).

MS (140 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 339/341 (100/42, M^+), 324/326 (10/3).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = ABM-System: 7.33 (A-Teil, J_{AB} = 2 Hz, 1H, H-10'), 6.68 (B-Teil, J_{BA} = 2 Hz, J_{BM} = 9 Hz, 1H, H-8'), 6.51 (M-Teil, J_{MB} = 9 Hz, 1H, H-7'), 6.22 (s, 1H, H-1'), 4.7 (m,1H, NH') 1.5 - 3.0 (m, 17H, CH_3', Tricyclodecan).

$C_{20}H_{22}ClN_3$	(339.9)	Ber.	C 70.7	H 6.52	N 12.4
		Gef.	C 70.5	H 6.54	N 12.4

7.25 6- CHLOR-3-(4-METHYLBENZOLSULFONAMIDO)-2-(1,3-DIOXOBUTYL)-BENZOLSULFINSÄUREMETHYLESTER (**77**)

Eine Lösung von 17 mg (0.73 mmol) Natrium in 2 ml absol. Methanol wurde zu einer Lösung von 90 mg (0.94 mmol) Sulfamid in 3 ml absol. Methanol getropft. Nach 5 min wurde die entstandene Suspension unter Rühren zu einer Lösung von 300 mg (0.73 mmol) **30a** in 50 ml absol. Methanol hinzugefügt. Nach 3.5 h wurde i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 15 ml Wasser aufgenommen und nach dem Ansäuern mit 5proz. Salzsäure mit 2mal 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und sc (Säule II/ Chloroform). Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 138 - 139 °C, Ausb. 15 mg (5 % d. Th.).

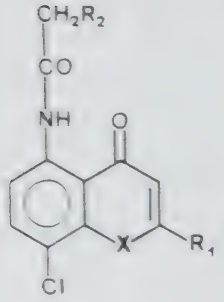
IR: $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 1665 (CO), 1310 und 1155 (SO_2N, breit), 1090, 1040, 935.

MS (120 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 443/445 (3/1, M^+), 411/413 (2.2/1), 379/381 (42/18), 364/366 (43/18), 348/350 (20/9).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 11.61 (s, 1H, NH, austauschbar), 7.87 und 7.61 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-4, H-5), 7.73 und 7.29 (AA'XX', J = 8 Hz, je 2H, Tos), 3.66 und 3.12 (AB, J = 16 Hz, je 1H, CH_2), 3,59 (s, 3H, SO-OCH_3), 2.40 (s, 3H, 4-CH_3), 1.78 (s, 3H, $COCH_3$).

$C_{18}H_{18}ClNO_6S_2$ (443.9) Ber. C 48.7 H 4.09 N 3.2
Gef. C 48.5 H 3.97 N 3.1

7.26 DARSTELLUNG DER ACETYLIERTEN THIOCHROMONE **80**, **81** und **83 - 85**



	80	81	83a	83b	84a	84b	85a	85b
R_1	Me	Me	Me	Ph	Me	Ph	Me	Ph
R_2	Cl	I	Cl	Cl	I	I	NH_2	NH_2
X	SO_2	SO_2	S	S	S	S	S	S

2-CHLOR-N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID-1,1-DIOXID (**80**)

Aus 1,3 g (5 mmol) **31a** nach AAV 7 (2 h); die Ausfällung wurde durch Zusatz von Petrolether vervollständigt. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 217 - 218 °C (Tetrahydrofuran), Ausb. 1,3 g (8o % d. Th.). DC (FM I): **80** RF = 0.58*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1685 (Amid I), 1630 (CO), 1490 (Amid II), 1315 und 1160 (SO_2).

MS (150 °): *m/z* (rel. Int./%) = 333/335/337 (100/67/15, M^+), 284/286 (56/22), 257/259 (66/26), 242/244 (36/14), 225/227 (48/19).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 12.9 (bs, 1H, NH, austauschbar), 9.05 und 7.79 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 6.50 (q, J = 2 Hz, 1H, H-3), 4.24 (s, 2H, CH_2Cl). 2.46 (d, J = 2 Hz, 3H, CH_3).

$C_{12}H_9Cl_2NO_4S$	(334.2)	Ber.	C 43.1	H 2.71	N 4.2
		Gef.	C 42.9	H 2.54	N 4.1

2-IOD-N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID-1,1-DIOXID (**81**)

Aus 1.7 g (4 mmol) **80** nach AAV 8. Das Filtrat wurde zur Trockene eingeengt. Der in 200 ml Chloroform aufgenommende Rückstand wurde mit 1proz. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Gelbe Nadeln von Schmp. 181 - 183 °C, Ausb. 1.5 g (86 % d. Th.). DC (FM I): **81** RF = 0.59*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1680 (Amid I), 1660 (CO), 1625 (C=C), 1490 (Amid II), 1315 und 1150 (SO_2).

MS (160 °): *m/z* (rel. Int./%) = 425/427 (27/12, M^+), 257/259 (68/23).

60—MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 12.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.97 und 7.77 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 6.49 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3.91 (s, 2H, CH_2I), 2.45 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3).

$C_{12}H_9ClINO_4S$	(425.6)	Ber.	C 33.9	H 2.13	N 3.3
		Gef.	C 33.7	H 1.95	N 3.2

2-CHLOR-N-(8-CHLOR-2-METHYL-4- OXO-4H-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**83a**)

Aus 1.1 g (5 mmol) **26a** nach AAV 7 (1 h). Silbrig schimmernde, feine Nadeln vom Schmp. 206 °C (Tetrahydrofuran), Ausb. 1.4 g (92 % d. Th.). DC (FM IV): **26a** RF = 0.09, **83a** RF = 0.16*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1660 (Amid I), 1620 (CO), 1515 (Amid II).

MS (110 °C): m/z (rel. Int./%) = 301/303/305 (12/9/2, M^+), 252/254 (100/37).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 14.1 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.85 und 7.63 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 6.82 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 4.26 (s, 2H, CH_2Cl), 2.51 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3).

$C_{12}H_9Cl_2NO_2S$	(302.2)	Ber.	C 47.7	H 3.00	N 4.6
		Gef.	C 47.7	H 2.82	N 4.7

2-CHLOR-N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4H-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**83b**)

Aus 1.45 g (5 mmol) **26b** nach AAV 7 (2 h). Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 192°C (Tetrahydrofuran), Ausb. 1.7 g (95 % d. Th.). DC (FM IV): **26b** RF = 0.10, **83b** RF = 0.23.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1705 (Amid I), 1500 (Amid II).

MS (100 °C): m/z (rel. Int./%) = 363/365/367 (12/9/1, M^+), 314/316 (100/44).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 14.1 (bs, 1H, NH, austauschbar) 8.9 (d, J = 9 Hz, 1H, H-6), 7.8 - 7.5 (m, 6H, H-7, Phenyl), 7.20 (s, 1H, H-3), 4.23 (s, 2H, CH_2Cl).

$C_{17}H_{11}ClNO_2S$	(364.2)	Ber.	C 56.1	H 3.04	N 3.9
		Gef.	C 55.9	H 2.75	N 4.1

2-IOD-N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**84a**)

Aus 1.2 g (4 mmol) **83a** nach AAV 8. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 198 °C (Zers.), Ausb. 1.5 g (96 % d. Th.). DC (FM IV): **84a** RF = 0.2*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1685 (Amid I), 1620 (CO), 1495 (Amid II).

MS (150 °C): *m/z* (rel. Int. /%) = 393/395 (50/19, $M^{+\cdot}$), 266/268 (8/3), 252/254 (100/37).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.8 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.79 und 7.63 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 6.83 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3.93 (s, 2H, CH_2I), 2.52 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3).

$C_{12}H_9ClINO_2S$	(393.6)	Ber.	C 36.6	H 2.30	N 3.6
		Gef.	C 36.6	H 2.07	N 3.6

2-IOD-N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**84b**)

Aus 1.5 g (4 mmol) **83b** und 2.0 g Natriumiodid nach AAV 8. Gelbe, filzige Nadeln vom Schmp. 186 °C (Tetrahydrofuran), Ausb. 1.7 g (92 % d. Th.). DC (FM IV): **84b** RF = 0.29.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1675 (Amid I), 1490 (Amid II).

MS (120 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 455/457 (37/13, $M^{+\cdot}$), 314/316 (100/55).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.8 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.8 (d, J = 10 Hz, 1H, H-6), 7.9 - 7.5 (m, 6H, H-7, Phenyl), 7.22 (s, 1H, H-3), 3.94 (s, 2H, CH_2I).

$C_{17}H_{11}ClINO_2S$	(455.7)	Ber.	C 44.8	H 2.43	N 3.1
		Gef.	C 44.8	H 2.20	N 3.2

2-AMINO-N-(8-CHLOR-2-METHYL-4-OXO-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**85a**)

Aus 1.6 g (4 mmol) **84a** nach AAV 9. Gelbe Nadeln vom Schmp. 192 - 193 °C (Zers.), Ausb. 620 mg (55% d. Th.). DC (FM V): **84a** RF = 0.75*, **85a** RF = 0.33*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400 und 3330 (NH_2), 1685 (Amid I), 1620 (CO), 1505 (Amid II).

MS (130 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 282/284 (4/2, $M^{\cdot+}$), 252/254 (100/54).

60— MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 13.8 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.94 und 7.62 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-6, H-7), 6.79 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3.61 (s, 2H, CH_2), 2.50 (d, J = 1 Hz, 3H, CH_3), 1.64 (bs, 2H, NH_2).

$C_{12}H_{11}ClN_2O_2S$	(282.7)	Ber.	C 51.0	H 3.92	N 9.9
		Gef.	C 51.0	H 3.82	N 10.0

2-AMINO-N-(8-CHLOR-4-OXO-2-PHENYL-4*H*-1-BENZOTHIOPYRAN-5-YL)-ACETAMID (**85b**)

Aus 1.8 g (4 mmol) **84b** nach AAV 9. Aus Ethanol/Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 173 - 175 °C, Ausb. 1.0 g (75 % d. Th.). DC (FM V) **84b** RF = 0.77, **85b** RF = 0.38.

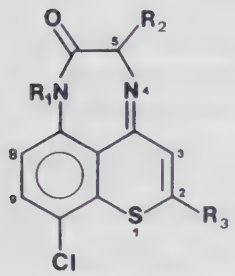
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1690 (Amid I), 1505 (Amid II).

MS (160 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 344/346 (8/3, $M^{\cdot+}$), 314/316 (100/10

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 13.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.9 (d, J = 9 Hz, 1H, H-6), 7.9 - 7.6 (m, 6H, H-7, Phenyl), 7.23 (s, 1H, H-3), 3.3 (bs, NH_2, Mischpeak mit H_2O), nach D_2O-Austausch 4.07 (s, 2H, CH_2).

$C_{17}H_{13}ClN_2O_2S$	(344.8)	Ber.	C 59.2	H 3.80	N 8.1
		Gef.	C 59.5	H 3.63	N 8.1

7.27 THIOPYRANOBENZODIAZEPINE **86** - **88**



	86a	**86b**	**87a**	**87b**	**88**
R_1	H	H	Me	Me	Me
R_2	H	H	H	H	Me
R_3	Me	Ph	Me	Ph	Me

10-CHLOR-2-METHYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON (**86a**)

Eine Suspension von 450 mg (1.6 mmol) **85a** und 1.0 g Pyridinhydrochlorid in 150 ml wasserfreiem Pyridin wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in 350 ml Chloroform aufgenommen und 2mal mit je 100 ml 2proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Phase wurde mit Ammoniak versetzt und der entstandene flockige Niederschlag mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Einengen i. Vak. zur Trokkene aus Dioxan blaßgelbe Nadeln von Schmp. 255 - 256 °C (Zers.), Ausb. 170 mg (40 % d. Th.). DC (FM V): **86a** RF = 0.63*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3180 (NH), 3100, 2940, 1695 (CO), 1630, 1575.
MS (140 °C): *m/z* (rel. Int/%) = 364/366 (64/25, M^+), 249/251 (26/11), 235/237 (100/42).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 10.5 (s, 1H, NH, austauschbar), 7.70 und 7.12 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-9), 6.74 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 4.09 (s, 2H, CH_2), 2.30 (d, J = 1 Hz, 3H, 2-CH_3).

$C_{12}H_9ClN_2OS$	(264.7)	Ber.	C 54.4	H 3.43	N 10.6
		Gef.	C 54.3	H 3.19	N 10.4

10-CHLOR-2-PHENYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON (**86b**)

Aus 1,3 g (3.8 mmol) **85b** und 1.6 g Pyridinhydrochlorid analog der Darstellung von **86a** (20 h). Der Reaktionsansatz wurde filtriert (Rückstand **85b**) und das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingeengt. Sc Reinigung über Kieselgel (Säule V/zuerst Chloroform, dann unter Zusatz von bis zu 10 Teilen Methanol). Aus Dioxan/Petrolether blaßgelbe Nadeln von Schmp. 225 - 228 °C (Zers.), Ausb. 380 mg (31 % d. Th.). DC (FM V): **86b** RF = 0.69*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3180 (NH), 3090, 2930, 1690 (CO), 1605, 1580.

MS (180 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 326/328 (40/14, $M^{+\cdot}$), 297/299 (100/38).

60-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 10.6 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.77 und 7.17 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-9), 7.8 - 7.5 (m, 5H, Phenyl), 7.20 (s, 1H, H-3), 4.19 (s, 2H, CH_2).

$C_{17}H_{11}ClN_2OS$	(326.8)	Ber.	C 62.5	H 3.39	N 8.6
		Gef.	C 62.4	H 3.13	N 8.7

10-CHLOR-2,7-DIMETHYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON (**87a**) UND 10-CHLOR-2,5,7-TRIMETHYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON (**88**)

Zu einer Suspension von 50 mg (0.19 mmol) **86a** in 15 ml absol. Methanol wurde eine Lösung von 6 mg (0.26 mmol) Natrium in 1 ml Methanol gegeben. Nach 15minütigem Rühren wurde das Methanol i. Vak. entfernt, der Rückstand in 5 ml Dimethylformamid aufgenommen und mit 1 ml Methyliodid versetzt. Nach 90min. Rühren bei Raumtemperatur wurde i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 15 ml Chloroform aufgenommen und mit je 20 ml Wasser und 5proz. Natriumthiosulfat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde nach dem Trockenen über Natriumsulfat sc aufgetrennt (Säule II/Chloroform).

87a: Aus Ligroin blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 158.5 °C (Zers.), Ausb. 11 mg (21 % d. Th.). DC (FM V): **87a** RF = 0.74*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1690 (CO), 1625 (C=C).

MS (70 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 278/280 (100/38, $M^{+\cdot}$), 263/265 (86/33), 249/251 (69/33).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.51 und 7.09 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-9), 6.68 (s, 1H, H-3), 4.69 und 3.73 (AB, J = 11 Hz, je 1H, CH_2), 3.33 (s, 3H, N-CH_3), 2.29 (s, 3H, 2-CH_3).

$C_{13}H_{11}ClN_2OS$	(278.8)	Ber.	C 56.0	H 3.98	N 10.1
		Gef.	C 56.3	H 3.81	N 10.0

88: Aus Ligroin farblose Nadeln vom Schmp. 217 - 218 °C, Ausb. 10 mg (18 % d. Th.). DC (FM V): **88** RF = 0.77*.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3030, 2975, 2925, 1680 (CO), 1625 (C=C).

MS (180 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 292/294 (60/28, $M^{+\cdot}$), 278/280 (40/27), 265/267 (38/15), 250/252 (100/38), 234/236 (33/52).

60-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.52 und 7.10 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-9), 6.68 (q, J = 1 Hz, 1H, H-3), 3,67 (q, J = 6 Hz, 1H, H-5), 3.36 (s, 3H, N-CH_3), 2.29 (d, J = 1 Hz, 3H, 2-CH_3), 1.64 (d, J = 6 Hz, 3H, 5-CH_3).

$C_{14}H_{13}ClN_2OS$	(292.8)	Ber.	C 57.4	H 4.48	N 9.6
		Gef.	C 57.6	H 4.69	N 9.0

10-CHLOR-7-METHYL-2-PHENYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON (**87b**)

Aus 70 mg (0.21 mmol) **86b** und 7 mg (0.3 mmol) Natrium analog der Darstellung von **87a**. Sc Reinigung über Kieselgel (Säule II/Chloroform). Aus Chloroform/Petrolether blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 157 °C, Ausb. 8 mg (11 % d. Th.). DC (FM V): **87b** RF = 0.77*.

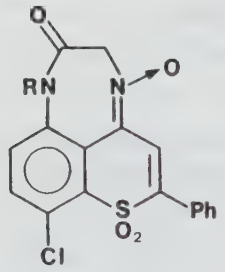
IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1690 (CO), 1605 (C=C).

MS (120 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 340/342 (99/69, $M^{+\cdot}$), 339/341 (100/98), 325/327 (11/5), 311/313 (50/24), 296/298 (24/10).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.71 - 7.67 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.57 und 7.15 (AB, J = 9 Hz, je 1H, H-8, H-9), 7.48 - 7.45 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.11 (s, 1H, H-3), 4.77 und 3,81 (AB, J = 11 Hz, je 1H, CH_2), 3.37 (s, 3H, N-CH_3).

$C_{18}H_{13}ClN_2OS$	(340.8)	Ber.	C 63.4	H 3.84	N 8.2
		Gef.	C 62.7	H 3.61	N 8.1

7.28 OXIDIERTE THIOPYRANOBENZODIAZEPINE **89** UND **90**



	89	**90**
R	H	Me

10-CHLOR-2-PHENYL-5*H*-THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON-1,1,4-TRIOXID (**89**)

Zu einer Lösung von 210 mg (0.64 mmol) **86b** in 120 ml Cloroform wurde unter Rühren und Lichtausschluß im Verlauf von 2 h eine Lösung von 265 mg (1.3 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 25 ml Chloroform getropft. Nach 7 h wurde 3mal mit je 100 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit 100 ml Wasser gewaschen und die organische Phase nach dem Trockenen über Natriumsulfat i. Vak. zur Trockene eingeengt. Nach SC (Säule V/ Chloroform + Methanol/ 100 + 5, Säule II/Ethylacetat) aus Chloroform/Petrolether hellgelbe Nadeln vom Schmp. 196 - 197 °C (Zers.), Ausb. 70 mg (29 % d. Th.). DC (FM V): **89** RF = 0.62.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1700 (CO), 1300 und 1150 (SO_2), 1225 (NO).

MS (200 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 358/360 (1/0.5, M^+), 342/344 (45/15), 325/327 (76/40), 297/299 (100/40).

250-MHz-^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ/ppm = 11.5 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.94 (s, 1H, H-3), 7.88 - 7.82 (m, 3H, H-8, H-2', H-6'), 7.60 - 7.48 (m, 4H, H-9, H-3', H-4', H-5'), 5.20 und 4.58 (AB, J = 13 Hz, je 1H, CH_2).

$C_{17}H_{11}ClN_2O_4S \cdot {}^1/_3\ C_4H_8O_2$ (404.2) Ber. C 54.5 H 2.96 N 7.5
Gef. C 54.5 H 3.41 N 6.9

10-CHLOR-7-METHYL-2-PHENYL-5*H*- THIOPYRANO[4,3,2-ef][1,4]BENZODIAZEPIN-6(7*H*)-ON-1,1,4-TRIOXID (**90**)

Zu einer Lösung von 30 mg (0.09 mmol) **87b** in 3 ml Chloroform wurde unter Rühren und Lichtausschluß im Verlauf von 40 min eine Lösung von 36 mg (0.18 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 3 ml Chloroform getropft. Nach 90 min Aufarbeitung analog der Darstellung von **89**. Nach SC (Säule I/Chloroform) aus Chloroform/Petrolether gelbe Nadeln vom Schmp. 214 - 216 °C (Zers.), Ausb. 6 mg (17 % d. Th.). DC (FM V): **90** RF = 0.75.

IR: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1690 (CO), 1310 und 1140 (SO_2), 1245 (NO).

MS (240 °C): *m/z* (rel. Int./%) = 388/390 (40/22, $M^{+\cdot}$), 372/374 (21/9), 343/345 (5/3).

250-MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.75 - 7.67 (m, 4H, H-3, H-8, H-2', H-6'), 7.54 - 7.34 (m, 4H, H-9, H-3', H-4', H-5'), 4.83 und 4.65 (AB, J = 13 Hz, je 1H, CH_2), 3.48 (s, 3H, N-CH_3).

$C_{18}H_{13}ClN_2O_4S$ (388.8)

8 LITERATURVERZEICHNIS

1 S.EHRHARDT und H.RUSCHIG, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. 5, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972.

2 F. BOSSERT und R.SÖNNERT, Med. Chem. (Leverkusen, Ger.) **7**, 367 (1963).

3 S.W.SCHNELLER, in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 18, Ed. A.R. Katritzky, A.J.Boulton, Academic Press, New York-San Francisco-London 1975, S. 59.

4 F.BOSSERT und A.HABERKORN, D.O.S. 2 736 064; C.A. **91**, 62727e (1979).

5 S.K.RADDAN, R.J.BRUNI, A.C.METHA, K.K.WEINHARDT und Z.B.PAPANASTASSIOU, J.Med.Chem. **21**, 643 (1978).

6 A.FRAVOLINI und F.SCHIAFFELLA, Eur.J.Med.Chem. Chim.Ther. **13**, 347 (1978).

7 M.H.HOLSHOUSER, L.J.LOEFFLER und I.H.HALL, a) J.Med.Chem. **24**, 853 (1981); b) J.Pharm.Sci. **71**, 857 (1982).

8 R.HAZARD und A.KING, D.O.S. 2 004 125; C.A. **73**, 77057p (1970).

9 P.G.FERRINI, Brit. UK Pat. Appl. 2 014 991; C.A. **92**, 215279h (1980).

10 A.PHILIPP und I.JIRKOVSKY, J.Med.Chem. **23**, 1372 (1980).

11 J.B.LOMBARDINO und I.G.OTTERNESS, J.Med.Chem. **24**, 830 (1981).

12a I.G.OTTERNESS und M.L.BLIVEN, Immunopharmacology **4**, 341 (1982).

b I.G.OTTERNESS, Clin.Exp.Immunol. **46**, 332 (1981).

13 L.M.WERBEL, E.F.ELSLAGER und D.F.WORTH: Recent Advances in the Experimental Chemotherapy of Schistosomiasis in Adv. Pharmacol. Ther., Proc. Int. Congr. Pharmacol., 7th 1978 (Publ. 1979). **10**, 3-8.

14a R.KIRCHLECHNER und W.ROGALSKI, Tetrahedron Lett. **1980**, 247.

b R.KIRCHLECHNER, Tetrahedron Lett. **1981**, 1497.

15 G.P.ELLIS: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (31), Chromenes, Chromanones and Chromones, J.Wiley & Sons 1977.

16 M.ZSUGA, T.SZABÓ, F.KORODI und A.KISS, Acta Chim.Acad.Sci.Hung. **101**, 73 (1979).

17 S.RUHEMANN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **46**, 3384 (1913).

18 H.SIMONIS und A.ELIAS, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **49**, 768 (1916).

19 O.F.BENNETT, M.J.BOUCHARD, R.MALLOY, P.DERVIN und G.SALUTI, J.Org.Chem. **37**, 1356 (1972).

20 O.F.BENNETT, G.SALUTI und F.X.QUINN, Synth.Commun. **7**, 33 (1977).

21 J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim,Ger.), **308**, 230 (1975).

22 F.E.HAHN, Naturwissenschaften **62**, 449 (1975).

23 S.PALAZZO, Boll.Sedute Accad. Gioenia Sci.Nat.Catania **71**, 75 (1959); C.A. **55**, 12 412i (1961).

24 F.EIDEN und J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 701 (1974).

25 F.BOSSERT, Justus Liebigs Ann.Chem. **680**, 40 (1964).

26 C.M.SUTER und A.W.WESTON, J.Am.Chem.Soc. **62**, 604 (1940).

27 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955, Bd. IX, S. 563.

28 loc.cit., S. 29.

29 S.ARCHER und C.M.SUTER, J.Am.Chem.Soc. **74**, 4296 (1952).

30 F.ULLMANN und O. von GLENCK, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **49**, 2487 (1916).

31 T.NAMBARA, Yakugaku Zasshi **78**, 624 (1958); C.A. **52**, 18392i (1958).

32 S.ANTUS, A.GOTTSEGEN und M.NOGRADI, Synthesis **1981**, 574.

33 R.C.FUSON, R.T.ARNOLD und H.G.COOKE jr., J.Am.Chem.Soc. **60**, 2272 (1938).

34a F.KROLLPFEIFFER und H.SCHULZE, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **56**, 1819 (1923).

34b C.MALEN, P.ROGER, J.DUHAULT und M.BOULANGER, Franz.Pat. 2455046; C.A. **97**, 55810x (1982).

35 H.CULBERTSON, J.C.DECIUS und B.E.CHRISTENSEN, J.Am.Chem.Soc. **74**, 4834 (1952).

36 M.HESSE, H.MEIER und B.ZEEH, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979, S. 197.

37 J.DUSEMUND und K.ROTH, Z.Naturforsch. **31b**, 509 (1976).

38 H.BREDERECK, R.GOMPER, H.G. von SCHUH und G.THEILIG, Angew.Chem. **71**, 753 (1959).

39 K.C.SCHREIBER, Anal.Chem. **21**, 1168 (1949).

40 J.CYMERMAN und J.B.WILLIS, J.Chem.Soc. **1951**, 1332.

41 A.R.KATRITZKI, J.A.T.BEARD und N.A.COATS, J.Chem.Soc. **1959**, 3680.

42 N.BILD und M.HESSE, Helv.Chim.Acta **50**, 1885 (1967).

43 J.H.BOWIE, D.H.WILLIAMS, S.-O.LAWESSON, J.Ø.MADSEN, C.NOLDE und G.SCHROLL, Tetrahedron **22**, 3515 (1966).

44 G.F.FIELD und L.H.STERNBACH, J.Org.Chem. **33**, 4438 (1968).

45 S.E.FORMAN, C.A.ERICKSON und H.ADELMAN, J.Org.Chem. **28**, 2653 (1963).

46a S.GABRIEL und T.POSNER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **28**, 1029 (1895).

b S.GABRIEL und R.STELZNER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29**, 1300 (1896).

47 W.O.KERMACK und A.P.WEATHERHEAD, J.Chem.Soc. **1939**, 563.

48 M.CLAASZ, Justus Liebigs Ann.Chem. **380**, 316 (1911).

49a B.P.BANGDIWALA und C.M.DESAI, J.Indian Chem.Soc. **31** 711 (1954).

b B.STASKUN und S.S.ISRAELSTAM, J.Org.Chem. **26**, 3191 (1961).

50 E.WELLISCH, E.GIPSTEIN und O.J.SWEETING, J.Org.Chem. **27**, 1810 (1962).

51 H.ERDMANN und C.SÜVERN, Justus Liebigs Ann.Chem. **275**, 308 (1893).

52 S.KRISHNA und H.SINGH, J.Am.Chem.Soc. **50**, 792 (1928).

53 S.DETONI und D.HADZI, J.Chem.Soc. **1955**, 3163.

54 F.WUDL, D.A.LIGHTNER und D.J.CRAM, J.Am.Chem.Soc. **89**, 4099 (1967).

55 B.AVRAMOVA, A.DIMOVA und L.D.ZHELYAZKOW, Dokl.Bolg.Akad.Nauk 30, 1725 (1977).

56 L.J.BELLAMY und L.BEECHER, J.Chem.Soc. **1954**, 4487.

57 N.H.CROMWELL, F.A.MILLER, A.R.JOHNSON, R.L.FRANK und D.J.WALLACE, J.Am.Chem.Soc. 71, 3337 (1949).

58 A.HIDALGO, An.R.Soc.Esp.Fis.Quim.Ser.B **54**, 369 (1958).

59 P.ALLEN jr., J.Org.Chem. **7**, 23 (1942).

60 J.S.MEEK und J.S.FOWLER, J.Org.Chem. **33**, 3422 (1968).

61 C.A.BUNTON und B.N.HENDY, Chem.Ind. (London) **1960**, 466.

62 E.J.CONE, R.H.GARNER und A.W.HAYES, J.Org.Chem. **37**, 4436 (1972).

63a G.W.EWING und E.A.STECK, J.Am.Chem.Soc. **68**, 2181 (1946).

b G.F.TUCKER jr., und J.L.ERVIN, J.Am.Chem.Soc. **73**, 1923 (1951).

c J.M.HEARN, R.A.MORTON und J.C.E.SIMPSON, J.Chem.Soc. **1951**, 3318.

64 W.WERNER, Tetrahedron **25**, 255 (1969).

65 B.AVRAMOVA, A.DIMOVA und A.PAVLOWA, Farmatsiya (Sofia) **30**, 52 (1980).

66 E.A.FEHNEL und M.CARMACK, J.Am.Chem.Soc. **71**, 231 (1949).

67 F.ARNDT und H.SCHOLZ, Justus Liebigs Ann.Chem. **510**, 62 (1934).

68 C.J.N.STIRLING, Int.J.Sulfur Chem., B **6**, 277 (1971).

69 W.H.BAARSCHERS und B.W.KRUPAY, Can.J.Chem. **51**, 156 (1973).

70 L.H.STERNBACH, G.F.FIELD und W.J.ZALLY, J.Org.Chem. **36**, 2968 (1971).

71 G.de STEVENS und H.M.BLATTER, Angew.Chem **74**, 249 (1962).

72 E.BERENYI, E.SZIRT, P.GÖRÖG, L.PETÖCZ, I.KOSOCZKY, A.KOVACS und G.URMOS, D.O.S. 3019019; C.A. **94**, 156963t (1981).

73 J.B.WRIGHT, J.Org.Chem. **29**, 1905 (1964).

74 G.A.ARCHER und L.H.STERNBACH, Chem.Rev. **68**, 747 (1968).

75 F.EIDEN und J.DUSEMUND, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **304**, 317 (1971).

76 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960, Bd. V/4, S. 597.

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum	25. Mai 1955
Geburtsort	Berlin
Eltern	Emil Gruschow, Kaufmann Edith Gruschow geb. Spieler
Schulbildung	1962 - 1966 Reinhold-Otto-Schule, Berlin 1966 - 1968 Steubenschule, Berlin 1968 - 1974 Erich-Hoepner-Oberschule, Berlin Abitur: 3. Dezember 1974
Beruflicher Werdegang	SS 1975 - SS 1978 Studium der Pharmazie, FU Berlin 2. Staatsexamen: 28. September 1978 1. Oktober 1978 - 30. September 1979 Pharmaziepraktikantin , Zentrum-Apotheke, Berlin 3. Staatsexamen: 2. November 1979 Approbation als Apotheker: 9. Januar 1980 Februar 1980 Beginn der vorliegenden Dissertation Seit März 1980 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin
Familienstand	Seit 22. Juni 1984 verheiratet mit Daniel Tomás Salzer, Diplom-Ingenieur